





INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Naturwissenschaftlich - Mathematischen  
Gesamtfakultät  
der Ruprecht - Karls - Universität  
Heidelberg

vorgelegt von  
Dipl.-Phys. Alexander Kroll  
aus Bensheim

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Dezember 2004



**Quantifizierung der Perfusion mit Arterial Spin-Labeling  
Techniken in der Magnetresonanz-Tomographie an Hand  
eines Perfusionsphantoms**

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Christoph Cremer  
Prof. Dr. Lothar R. Schad



## Quantifizierung der Perfusion mit Arterial Spin-Labeling Techniken in der Magnetresonanztomographie an Hand eines Perfusionsphantoms

Die Arterial Spin-Labeling Technik ermöglicht eine nicht-invasive Perfusionsbestimmung ohne Kontrastmittelgabe mittels Magnetresonanztomographie. Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmalig ein MR-kompatibles künstliches Perfusionsphantom entwickelt und erprobt, mit dem ein Perfusions-Goldstandard in einem Bereich von  $PhWF = 0,21 \text{ ml/s/ml}$  bis  $0,56 \text{ ml/s/ml}$  mit einer Genauigkeit von  $\Delta PhWF < 5\%$  bestimmt werden kann. An Hand dessen wurde die Quantifizierungsgenauigkeit von drei Techniken zur absoluten Perfusionsbestimmung, die auf Arterial Spin-Labeling und dem Allgemeinen Kinetischen Modell basieren, bestimmt: die Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung und die QUIPSS I- bzw. QUIPSS II-Techniken.

Hierbei zeigte die QUIPSS I-Technik die geringste mittlere Abweichung der Perfusion vom Goldstandard mit  $\Delta f_{rel} = 6,3\%$  bei einer Korrelation der Messwerte von  $r = 0,97$ . Die bereits in Studien verwendete QUIPSS II-Technik weist die höchste Abweichung von  $\Delta f_{rel} = 13,5\%$  mit der geringsten Korrelation von  $r = 0,63$  auf. Die Ergebnisse der aufwändigeren nichtlinearen Kurvenanpassung besitzen eine Abweichung vom Goldstandard von  $\Delta f_{rel} = 9,4\%$  mit der höchsten Korrelation von  $r = 0,98$ .

Auf Grund von technischen Limitationen etablierter Auslesetechniken wurde eine Arterial Spin-Labeling Sequenz mit trueFISP-Auslese entwickelt und auf einem klinischen MR-Tomographen implementiert. Diese modifizierte Sequenz zeigte bei Probandenmessungen am Gehirn deutlich geringere Verzeichnungen im Vergleich zu einer Echo-Planar Technik und kann somit in Zukunft eine präzise biologische Therapieplanung gewährleisten.

## Perfusion quantitation using a perfusion phantom by means of arterial spin-labeling techniques in MR- tomography

Arterial spin-labeling is a method to quantify perfusion with MR-tomography non-invasively without the need for contrast agents. In this work an MR-compatible artificial perfusion phantom was developed and tested for the first time, defining a gold-standard for perfusion in the range of  $PhWF = 0.21 \text{ ml/s/ml}$  to  $0.56 \text{ ml/s/ml}$  with an accuracy of  $\Delta PhWF < 5\%$ . Using this gold-standard, the accuracy of three techniques for perfusion quantitation based on arterial spin-labeling and the general kinetic model were determined: non-linear curve fitting and QUIPSS I- respectively QUIPSS II-techniques.

The QUIPSS I-technique showed the smallest deviation from the gold-standard with  $\Delta f_{rel} = 6.3\%$  and a correlation of  $r = 0.97$ . The QUIPSS II-technique, already used in clinical studies, had the highest deviation of  $\Delta f_{rel} = 13.5\%$  with the lowest correlation of  $r = 0.63$ . Using the complex non-linear curve fitting, the results showed a deviation from the gold-standard of  $\Delta f_{rel} = 9.4\%$  but with the best correlation ( $r = 0.98$ ).

Due to the technical limitations of established imaging techniques, an arterial spin-labeling sequence using the trueFISP imaging technique had to be developed and implemented on a clinical MR-system. This new sequence showed less distortions in the brain compared to an EPI-sequence in volunteer experiments. In future, this sequence might yield a higher accuracy in biology-based therapy planning.









# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>2. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanz</b>	<b>5</b>
2.1 Kernspin und makroskopische Magnetisierung	5
2.1.1 Spin im äußeren Magnetfeld	5
2.2 Hochfrequenzanregung	7
2.3 Blochgleichungen	10
2.3.1 Freie Relaxation	11
2.3.1.1 Longitudinale Relaxation	11
2.3.1.2 Transversale Relaxation	12
2.4 Wirkung von Zusatzfeldern	13
2.4.1 Gradientenfeld	14
2.4.2 Gradienten- und Hochfrequenzfeld	15
2.5 MR-Bildgebung	16
2.5.1 Schichtselektion	18
2.5.2 Phasenkodierung	19
2.5.3 Frequenzkodierung	20
2.5.4 k-Raum Formalismus	20
2.5.5 Räumliche Auflösung und Signal-zu-Rausch-Verhältnis	22
2.5.6 Spin- und Gradientenecho	23
<b>3. Physiologische Grundlagen der Perfusion</b>	<b>25</b>
3.1 Blutkreislauf und Hämodynamik	25
3.2 Definition der Perfusion	28
3.3 Perfusion des Gehirns	29
3.4 Methoden zur Bestimmung der Perfusion	31
<b>4. Material und Methoden</b>	<b>35</b>
4.1 Auslesetechniken	35
4.1.1 Echo Planar Imaging (EPI)	35
4.1.2 Fast Imaging with Steady State Precession (trueFISP)	38
4.2 Arterial Spin-Labeling	41
4.2.1 Prinzip der Arterial Spin-Labeling Technik	41
4.2.2 Pulsed Arterial Spin-Labeling (PASL)	42
4.2.3 Magnetisierungs-Transfer-Effekt	43
4.2.4 EPISTAR-Technik	44

4.2.5 PICORE-Technik	45
4.2.6 FAIR-Technik	45
4.3 Modelle zur Quantifizierung der Perfusion	47
4.3.1 T <sub>1</sub> -Methode	47
4.3.2 Allgemeines Kinetisches Modell (general kinetic model)	48
4.3.3 Bestimmung der Gleichgewichtsmagnetisierung M <sub>0,b</sub>	51
4.4 Messtechniken zur Quantifizierung der Perfusion	53
4.4.1 Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung	53
4.4.2 QUIPSS I- und QUIPSS II-Technik	53
4.4.2.1 QUIPSS I-Technik	54
4.4.2.2 QUIPSS II- und Q2TIPS-Technik	55
4.5 Flussunterdrückung mit Diffusionsgradienten	57
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>61</b>
5.1 Messtechniken	61
5.1.1 Arterial Spin-Labeling Technik mit trueFISP-Auslese	61
5.1.2 k-Raum Auslese mit „centric-reordered“-Technik	62
5.1.3 Übergang der Magnetisierung in den Gleichgewichtszustand	63
5.1.4 Modifizierte Flussunterdrückung für trueFISP-Auslesen	64
5.2 Perfusionsphantom	66
5.2.1 Aufbau des Phantoms	67
5.2.2 RGS-Polymer	69
5.3 Bestimmung eines Fluss-Goldstandards	70
5.4 Bestimmung eines Perfusions-Goldstandards	71
5.5 Validierung von Arterial Spin-Labeling Techniken	73
5.5.1 Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung	73
5.5.2 Bestimmung der Perfusion mit einzelnen Subtraktionsmessungen	77
5.5.2.1 QUIPSS I-Technik	77
5.5.2.2 QUIPSS II-Technik	79
5.6 In vivo Messungen	81
5.6.1 Arterial Spin-Labeling mit trueFISP-Auslese am Gehirn	81
5.6.2 Unterdrückung von Flusssignal mit Diffusionsgradienten	84
<b>6. Diskussion</b>	<b>89</b>
<b>7. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>99</b>
<b>Anhang A</b>	<b>103</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>105</b>

# 1. Einleitung

Der Begriff Perfusion bezeichnet die Versorgung des Gewebes mit arteriellem Blut auf der Kapillarebene, in der der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe stattfindet. Aus diesem Grund stellt die Gewebepfusion einen wichtigen Parameter dar, der Aussagen über die Vitalität des Gewebes zulässt. Die Bestimmung der relativen Perfusion gehört heute zu den Standardverfahren in der klinischen Routine bei der Tumor- und Schlaganfalldiagnostik. Neben der relativen Perfusion ist auch eine absolute Quantifizierung dieses Parameters von Interesse, insbesondere für die Verlaufskontrolle in der Onkologie.

Die derzeit mit der Magnetresonanztomographie durchgeführten Perfusionsmessungen in der klinischen Routine basieren hauptsächlich auf der dynamischen  $T_2^*$ -gewichteten Magnetresonanztomographie [Rem1994], die eine absolute Quantifizierung der Gewebepfusion zulässt. Diese Technik ist allerdings mit der Applikation eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (Gd-DTPA) verbunden, was eine Wiederholung der Perfusionsmessung in kurzen Zeitabständen nicht zulässt.

Anfang der 1990er Jahre wurde eine nicht-invasive Technik zur Perfusionsbestimmung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie eingeführt, die Blutbolusmarkierungs- oder Arterial Spin-Labeling Technik [Det1992]. Sie basiert auf unterschiedlichen longitudinalen Relaxationszeiten des Gewebes in Abhängigkeit von der Präparation des in die Ausleseschicht einfließenden arteriellen Blutes. Dabei wird dieses magnetisch markiert, d.h. invertiert und anhand einer zusätzlichen Kontrollaufnahme das Signal des stationären Gewebes subtrahiert. Diese Technik erfordert keine Kontrastmittelgabe und ist somit beliebig wiederholbar, da die spinmarkierten Wasserprotonen des arteriellen Blutes selbst als frei diffundierendes, intrinsisches Kontrastmittel für die Messung der relativen Perfusion dienen. Die auf diese Weise gewonnenen Differenzbilder enthalten nur das perfusionsgewichtete Signal. An Hand des theoretischen Modells von Buxton et al. [Bux1998] lässt sich aus diesem Signal die absolute Perfusion berechnen.

Die Arterial Spin-Labeling Technik hat in den letzten Jahren innovative Weiterentwicklungen erfahren. Mit den QUIPSS I & II-Techniken [Won1998] wurde die

Akquisitionszeit des Differenzsignals drastisch verkürzt und somit eine Möglichkeit geschaffen, die Arterial Spin-Labeling Technik in der klinischen Routine zur absoluten Quantifizierung der Gewebeperfusion zu verwenden. Die ITS-FAIR Technik [Gün2001], die am DKFZ entwickelt wurde, erlaubt es, das gesamte Bolussignal in kurzer Zeit aufzunehmen und somit auch Aussagen über das Einstromverhalten des markierten Blutes zu treffen. Die Evaluierung dieser Techniken in vivo ist Gegenstand aktueller klinischer Studien [War2003, Web2004], ein Vergleich der Quantifizierungsgenauigkeit dieser Techniken an Hand eines präzisen Goldstandards konnte bisher nicht durchgeführt werden.

Ziel dieser Arbeit war deshalb die Entwicklung und Erprobung eines MR-kompatiblen Perfusionsphantoms, in dem die Perfusion mit hoher Genauigkeit bestimmt werden kann und als Goldstandard dient. An Hand dieses Goldstandards wurden im Rahmen dieser Arbeit drei unterschiedliche Methoden zur absoluten Perfusionsbestimmung, die auf der Arterial Spin-Labeling Technik und dem Buxton-Modell basieren, validiert. Auf Grund der verwendeten Materialien im Perfusionsphantom ist die Auslese des Perfusionssignals mit einer artefaktanfälligen Echo-Planar-Imaging Technik nicht möglich. Somit wurde eine schnelle trueFISP-Auslese [Opp1986] in die Arterial Spin-Labeling Technik implementiert und am Perfusionsphantom mit Erfolg eingesetzt. Durch Vergleich mit der am Gehirn etablierten EPI-Auslese konnte die modifizierte Sequenz im Rahmen von Probandenmessungen an diesem Organ getestet werden. Des weiteren wurde eine modifizierte Stejskal-Tanner-Technik [Tho1998] zur Unterdrückung des intraarteriellen Signals, das das eigentliche Perfusionssignal verfälscht, in die trueFISP-Auslese implementiert und an Hand von Phantom- und Probandenmessungen getestet.

Zu Beginn dieser Arbeit werden - neben den physiologischen Grundlagen der Perfusion - die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanz und das Prinzip der MR-Bildgebung kurz dargelegt. Der mittlere Teil beinhaltet die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Methoden, wobei neben den unterschiedlichen Auslesearten das Prinzip des Arterial Spin-Labelings und das Modell zur Berechnung der absoluten Perfusion nach Buxton et al. ausführlich erläutert wird. Im letzten Teil werden das Perfusionsphantom und die Ergebnisse der Perfusionsmessungen, die mit unterschiedlichen Quantifizierungstechniken durchgeführt wurden, vorgestellt. Des weiteren enthält dieser Teil die Ergebnisse der in vivo Messungen, wobei unterschiedliche Auslesetechniken zur Verwendung kamen. Schließlich folgt eine Diskussion der Ergebnisse und ein Ausblick.

## 2. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanz

Das Phänomen der Kernspinresonanz, das bei allen Kernen mit ungerader Nukleonenzahl vorhanden ist, wird in der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) zur nicht-invasiven räumlichen Abbildung von vorwiegend Wasserstoffkernen verwendet. Prinzipiell können auch andere Kerne wie z.B.  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{31}\text{P}$  oder  $^{19}\text{F}$  detektiert werden. Für die klinische Bildgebung bietet sich jedoch besonders  $^1\text{H}$  auf Grund seiner physikalischen Eigenschaft und großer Häufigkeit im menschlichen Gewebe an. Im folgenden werden die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz kurz erläutert, für tiefergehende Betrachtungen sei auf die Standardwerke von Abragam [Abr1961] und Slichter [Sli1990] verwiesen.

### 2.1 Kernspin und makroskopische Magnetisierung

Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl besitzen einen Kernspin  $\vec{J}$ . Dieser erzeugt ein magnetisches Moment  $\vec{\mu}$ , das proportional zu  $\vec{J}$  ist. Die kernspezifische Proportionalitätskonstante  $\gamma$  wird als das gyromagnetische Verhältnis bezeichnet. Bei Protonen beträgt sie 42,56 MHz/Tesla :

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{J} = \gamma \cdot \hbar \cdot \vec{I} . \quad (2.1)$$

Der Kernspin eines Protons beträgt in Einheiten des Planckschen Wirkungsquantums  $\hbar$  gerade  $|\vec{I}| = 1/2$ . Dieser Vektor besitzt keine Vorzugsrichtung solange kein äußeres Magnetfeld wirkt.

#### 2.1.1 Spin im äußeren Magnetfeld

Stellt man durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes  $\vec{B}_0$  eine Vorzugsrichtung her, so bewirkt dies eine Quantisierung der Energie in Magnetfeld-Richtung. Wird diese Richtung entlang der z-Achse gewählt, so gilt  $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$ . Die entarteten Energiezustände spalten sich in  $2 \cdot |\vec{I}| + 1$  Energieniveaus, den sogenannten Zeeman-Niveaus auf. Bei Protonen mit  $|\vec{I}| = 1/2$  ergeben sich daher zwei Energiezustände, die der parallelen und antiparallelen Ausrichtung zum Magnetfeld entsprechen. Der Energieunterschied der beiden Niveaus ist proportional zur Stärke des angelegten Magnetfelds  $\vec{B}_0$  :

$$\Delta E = \gamma \cdot \hbar \cdot B_0 = \hbar \cdot \omega_0 \quad (2.2)$$

und entspricht demnach einer Übergangsfrequenz  $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$ . Diese Frequenz, auch Lamorfrequenz genannt, kann als Frequenz eines elektromagnetischen Feldes interpretiert werden, mit dem Übergänge zwischen den beiden Energieniveaus induziert werden können. Für Protonen liegt die Lamorfrequenz bei einem Magnetfeld der Stärke 1,5 Tesla bei 63,8 MHz etwas unterhalb der üblichen UKW-Radio-Frequenzen.

Die Besetzungswahrscheinlichkeiten  $p_m$  der beiden Zeemann-Energieniveaus im thermischen Gleichgewicht für Spin- $1/2$ -Teilchen im Magnetfeld bei der Temperatur  $T$  können durch die Boltzmann-Statistik beschrieben werden:

$$p_m = \frac{1}{Z} \cdot e^{-\frac{E_m}{k \cdot T}}, \quad \text{mit} \quad Z = \sum_{m=-l}^l e^{-\frac{E_m}{k \cdot T}}. \quad (2.3)$$

Dies bedeutet, dass der energetisch niedrigere Zustand, der der parallelen Ausrichtung der Spins entspricht, bei Zimmertemperatur eine geringfügig größere Besetzungswahrscheinlichkeit hat als die antiparallele Ausrichtung von:

$$p_{1/2} - p_{-1/2} \approx 10^{-6}. \quad (2.4)$$

Da aber die Anzahl  $N$  der betrachteten Spins sehr groß ist (ca.  $10^{19}$  Protonen pro  $\text{mm}^3$  Körpergewebe), entsteht dennoch eine makroskopisch beobachtbare Magnetisierung, die im Folgenden mit  $\vec{M}(t)$  bezeichnet wird. Die aus der Vektorsumme der magnetischen Momente aller Spins resultierende Magnetisierung  $\vec{M}(t)$  ist parallel zum angelegten Magnetfeld ausgerichtet und wird deshalb auch Longitudinalmagnetisierung genannt. Wird die Magnetisierung aus dieser Längsrichtung ausgelenkt, so wird der senkrecht dazu gerichtete Anteil als Transversalmagnetisierung bezeichnet.

Wirkt zusätzlich zu dem statischen  $B_0$ -Feld ein zeitabhängiges Feld, so lässt sich das zeitliche Verhalten der Magnetisierung  $\vec{M}(t)$  in Abhängigkeit vom gesamten äußeren Magnetfeld  $\vec{B}(t)$  - analog zu einem Kreisel im Schwerfeld - mit folgender Bewegungsgleichung beschreiben [Abr1961]:

$$\frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times \vec{B}(t). \quad (2.5)$$

Sind  $\vec{M}(t)$  und  $\vec{B}(t)$  nicht parallel zueinander ausgerichtet, so führt die makroskopische Magnetisierung eine Präzessionsbewegung um die Richtung des Magnetfelds mit der Präzessionsfrequenz  $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$  durch, die genau dem Frequenzabstand der beiden Energieniveaus, der Lamorfrequenz, entspricht.

Durch diese Präzessionsbewegung wird in einem senkrecht zum  $\vec{B}_0$ -Feld ausgerichteten Spule ein Signal induziert. Dieses Signal ist proportional zum transversalen Anteil der Gesamtmagnetisierung  $\vec{M}(t)$  und ist somit das Signal, das letztendlich zur Detektierung der



Protonen in der Probe verwendet wird. Um die makroskopische Magnetisierung aus der thermischen Gleichgewichtslage auszulenken und damit einen detektierbaren Transversalanteil zu erzeugen, muss - wie im Folgenden näher erläutert wird - ein elektromagnetisches Feld senkrecht zum Grundfeld eingestrahlt werden.

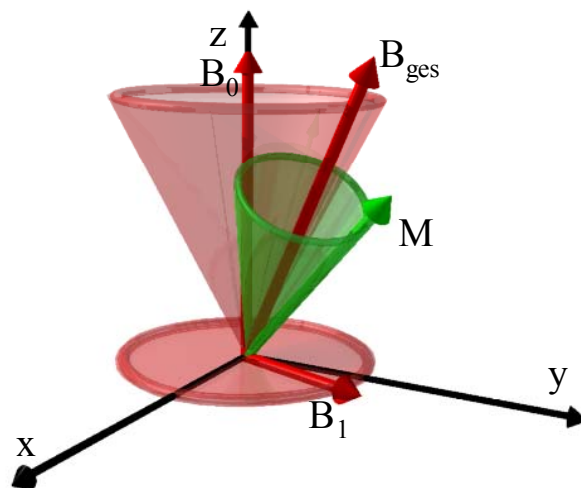
## 2.2 Hochfrequenzanregung

Ein senkrecht zum Grundfeld  $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$  polarisiertes Hochfrequenz-Feld (HF-Feld)  $\vec{B}_1(t)$  der Frequenz  $\omega_{HF}$  mit der Form

$$\vec{B}_1(t) = B_1 \cdot (\cos(\omega_{HF} \cdot t), \sin(\omega_{HF} \cdot t), 0) \quad (2.6)$$

wird dem Grundfeld  $\vec{B}_0$  überlagert. Das resultierende Gesamtfeld  $\vec{B}_{ges}(t)$  der beiden Felder ergibt:

$$\vec{B}_{ges}(t) = (B_1 \cos(\omega_{HF} \cdot t), B_1 \sin(\omega_{HF} \cdot t), B_0). \quad (2.7)$$



**Abb. 2.1:** Präzessionsbewegung der Magnetisierung. Die Magnetisierung  $\vec{M}$  präzediert um den Vektor  $\vec{B}_{ges}$ , der Vektorsumme aus  $\vec{B}_0$  und  $\vec{B}_1$ .  $\vec{B}_{ges}$  rotiert mit der Winkelgeschwindigkeit  $\omega_{HF}$  um  $\vec{B}_0$  [nach Gün1999].

Die Bewegungsgleichung der makroskopischen Magnetisierung in diesem zeitlich variierenden Gesamtfeld

$$\frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times (B_1 \cdot \cos(\omega_{HF} \cdot t), B_1 \cdot \sin(\omega_{HF} \cdot t), B_0) \quad (2.8)$$

zeigt, dass sich die Richtung des Präzessionskegels der Magnetisierung mit der Frequenz  $\omega_{HF}$  um die z-Achse, der Richtung des  $\vec{B}_0$ -Feldes, dreht (Abb. 2.1). Wechselt man nun mittels einer Koordinatentransformation vom (x,y,z)-System in das mit  $\omega_{HF}$  rotierende Koordinatensystem (x',y',z'), bei dem die z'-Achse mit der z-Achse identisch ist (Abb. 2.2), so vereinfacht sich die Bewegungsgleichung, da nun das  $\vec{B}_1$ -Feld zeitlich konstant ist:

$$\frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times \left( B_1, 0, B_0 - \frac{\omega_{HF}}{\gamma} \right) \quad (2.9a)$$

$$= \gamma \cdot \vec{M}(t) \times \vec{B}_{eff}. \quad (2.9b)$$

Diese Gleichung zeigt, dass die makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}(t)$  im rotierenden Koordinatensystem nun um die Richtung eines effektiven Magnetfelds  $\vec{B}_{eff}$  präzediert:

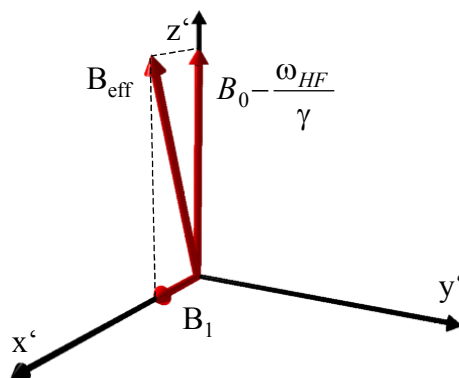
$$\vec{B}_{eff} = \left( B_1, 0, B_0 - \frac{\omega_{HF}}{\gamma} \right). \quad (2.10)$$

Bei der Resonanzbedingung

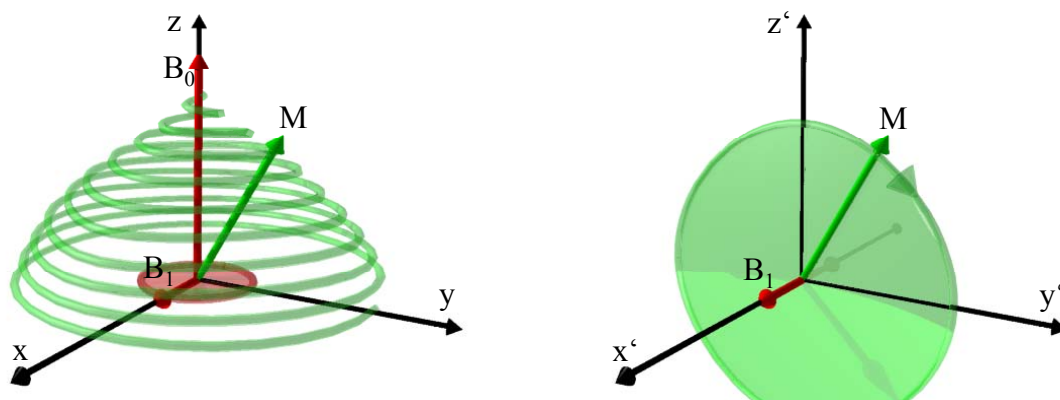
$$B_0 = \frac{\omega_{HF}}{\gamma} \quad (2.11)$$

wird der Einfluss des Grundfeldes  $\vec{B}_0$  komplett unterdrückt und auf die makroskopische Magnetisierung wirkt nur noch das eingestrahlte, im rotierenden Koordinatensystem konstante  $\vec{B}_1$ -Feld. Um dieses Magnetfeld führt die Magnetisierung  $\vec{M}$  für die Einstrahldauer  $t_{HF}$  eine Präzessionsbewegung aus. Der sogenannte Flipwinkel  $\alpha$ , der Winkel zwischen makroskopischer Magnetisierung und der z'-Achse entspricht dem Präzessionswinkel. Er ist abhängig von der Stärke des Hochfrequenzfeldes  $B_1$  und der Einstrahldauer  $t_{HF}$ :

$$\alpha = \gamma \cdot \int_0^{t_p} B_1(\tau) d\tau = \gamma \cdot B_1 \cdot t_p. \quad (2.12)$$



**Abb. 2.2:** Effektives Magnetfeld im rotierenden Koordinatensystem. Die Feldkomponente in  $z$ -Richtung, die für die Spins wirksam ist, wird umso kleiner, je mehr sich  $\omega_{HF}$  der Resonanzfrequenz  $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$  gleicht. Im Resonanzfall verschwindet die  $z$ -Komponente und  $B_{eff}$  ist identisch mit dem eingestrahlten HF-Feld  $B_1$  [nach Gün1999].



**Abb. 2.3:** Verlauf der Magnetisierung bei Einstrahlen eines Hochfrequenzfeldes  $B_1$  im Resonanzfall. Im rotierenden Koordinatensystem beschreibt die Magnetisierung näherungsweise eine Spiralbahn (links). Das HF-Magnetfeld  $B_1$ , dessen Länge nicht maßstäblich zu  $B_0$  eingezeichnet ist, rotiert um die  $z$ -Achse. Im rotierenden Koordinatensystem ist das Magnetfeld ortsfest entlang der  $x'$ -Achse ausgerichtet. Die Magnetisierung beschreibt eine Präzessionsbewegung um diese Achse (rechts) [nach Gün1999].

Bei gegebener konstanter Feldstärke  $B_1$  bestimmt somit allein die Einstrahldauer  $t_{HF}$  die Größe des Flipwinkels (Abb. 2.3). Für eine Inversion, d.h.  $180^\circ$ -Drehung der Magnetisierung, ist theoretisch die doppelte Dauer des Hochfrequenzpulses notwendig wie für einen  $90^\circ$ -Puls.

## 2.3 Blochgleichungen

Nach Gleichung (2.5) präzediert der Magnetisierungsvektor  $\vec{M}(t)$  nach der Auslenkung im entsprechenden Winkel  $\alpha$  zur z'-Achse. Die Transversalmagnetisierung, die letztendlich das detektierbare Signal widerspiegelt, müsste somit konstant bleiben. Jedoch zeigt sie einen exponentiellen Abfall, während sich die Longitudinalmagnetisierung wieder dem Zustand im thermischen Gleichgewicht annähert.

Um diesen Effekt zu berücksichtigen, wurde die Bewegungsgleichung (2.5) von Bloch 1946 phänomenologisch durch sogenannte Relaxationsterme erweitert [Blo1946]:

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \quad (2.13)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \quad (2.14)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1}. \quad (2.15)$$

Die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  beschreibt in der erweiterten Bloch-Gleichung die Rückkehr der Longitudinalmagnetisierung in das thermische Gleichgewicht, während die transversale Relaxationszeit  $T_2$  den Abfall der Transversalmagnetisierung mathematisch wiedergibt. Die Parameter  $T_1$  und  $T_2$  zeigen eine starke Abhängigkeit von der Art der jeweiligen Messprobe (Tab. 2.1) und sind für den guten Weichteilkontrast in der Magnetresonanz-Tomographie verantwortlich. Alternativ zu den Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  werden oft die entsprechenden Relaxationsraten  $R_1 = 1/T_1$  und  $R_2 = 1/T_2$  angegeben. Da vor allem die longitudinale Relaxation eine wesentliche Rolle bei den Perfusionsmessung mit Arterial Spin-Labeling einnimmt, wird dieser Relaxationsprozess in diesem Kapitel ausführlicher dargestellt.

**Tab. 2.1:** Mittlere  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten für verschiedene Gewebearten und Flüssigkeiten des menschlichen Körpers für eine Feldstärke  $B_0$  von 1,5 Tesla [nach Haa1999].

Gewebeart	Weiß Hirnschubstanz	Graue Hirnschubstanz	Liquor	Fettgewebe
$T_1$ -Zeit [ms]	600	950	4500	250
$T_2$ -Zeit [ms]	80	100	2200	60

### 2.3.1 Freie Relaxation

Die freie Relaxation beschreibt die Bewegung der makroskopischen Magnetisierung im homogenen Magnetfeld. Die Spins werden dabei als ortsfest angenommen, insbesondere finden Flusseffekte wie die Perfusion zunächst keine Berücksichtigung.

#### 2.3.1.1 Longitudinale Relaxation

Durch das Anlegen eines äußeren elektromagnetischen Feldes mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  werden die Besetzungszahlen der Zeeman-Niveaus aus ihrem Gleichgewichtszustand gebracht. Nach dem Ausschalten des äußeren Feldes kehrt das System nun wieder zu dem energetisch günstigsten Zustand, dem thermischen Gleichgewichtszustand, zurück. Dieser Vorgang bezeichnet man als longitudinale Relaxation. Die Relaxationsrate  $R_1$  ist ein Maß für die Übergangswahrscheinlichkeit zwischen den Zeeman-Niveaus.

Um den Gleichgewichtszustand wieder zu erreichen, müssen Übergänge zwischen den beiden Zeeman-Niveaus stattfinden. Die dabei freiwerdende bzw. benötigte Energie wird mit der Gesamtheit der magnetischen Momente in der Umgebung, dem sogenannten Gitter, ausgetauscht. Daher wird die longitudinale Relaxation auch als Spin-Gitter Relaxation bezeichnet. Den Hauptanteil an dem Relaxationsvorgang machen fluktuierende Magnetfelder aus, die durch die thermische Bewegung der in der Probe vorhandenen elektrischen und magnetischen Momente erzeugt werden. Da nur diejenigen Frequenzkomponenten der fluktuierenden Felder Übergänge bewirken können, die der Larmorfrequenz  $\omega_0$  der Spins entsprechen, ist die Zusammensetzung dieser Felder wesentlich für die Größe der  $T_1$ -Zeit. Sie ist demnach abhängig von der Beweglichkeit der Moleküle und von der Größe der umgebenen magnetischen Momente (Tab. 2.1). Des weiteren ist die  $T_1$ -Zeit abhängig vom Grundfeld  $B_0$ , da die Resonanzfrequenz  $\omega_0$  zu diesem proportional ist.

Der longitudinale Relaxationsprozesse lässt sich mit Hilfe der erweiterten Blochsche Gleichung für die Magnetisierung in z-Richtung (Gl. 2.15) mathematisch beschreiben. Löst man diese Differentialgleichung erster Ordnung, so erhält man das zeitliche Verhalten der Longitudinalmagnetisierung im rotierenden Koordinatensystem:

$$M_z(t) = M_z(0) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) + M_0 \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right)\right). \quad (2.16)$$

Bei einer vollständigen Inversion der Magnetisierung nimmt die Anfangsbedingung  $M_z(0)$  den Wert  $M_z(0) = -M_0$  an. Somit vereinfacht sich Gleichung (2.16) zu

$$M_z(t) = M_0 \cdot \left( 1 - 2 \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \right). \quad (2.17)$$

Diese Gleichung beschreibt den zeitlichen Verlauf der Longitudinalmagnetisierung nach einer vollständigen Inversion der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$ . Sequenzen, die mit dieser Magnetisierungspräparation arbeiten, werden Inversion-Recovery Sequenzen genannt und benutzen die unterschiedlichen  $T_1$ -Zeiten der Probenmaterialien als Bildkontrast.

### 2.3.1.2 Transversale Relaxation

Nach der Applikation eines  $90^\circ$ -HF-Pulses haben die in die Transversalebene gekippten Spins die gleiche Phase. Durch Spin-Spin-Wechselwirkungen, d.h. Wechselwirkungen zwischen den Spins untereinander, geht diese anfängliche Phase verloren. Da die resultierende makroskopische Magnetisierung abnimmt, verringert sich ebenfalls das detektierbare Signal. Der  $T_2$ -Relaxationsterm in Gleichungen (2.13) und (2.14) ist dabei ein Maß für die Wechselwirkung zwischen den Spins. Je stärker die Beeinflussung durch die Nachbarspins ist, desto kürzer ist die  $T_2$ -Zeit.

Weiterhin wird die Transversalmagnetisierung auch durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten  $\Delta B_0$  reduziert. Durch lokal geringfügig unterschiedliche Magnetfelder präzedieren benachbarten Spinpaketen mit unterschiedlichen Larmorfrequenzen. Die dadurch erzeugten Phasendifferenzen führen ebenfalls zu einem Auffächern der Magnetisierung und einer scheinbar verkürzten transversalen Relaxationszeit. Diese beiden unterschiedlichen Mechanismen werden durch folgende Gleichung beschrieben:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \cdot \Delta B_0. \quad (2.18)$$

Der Term  $\Delta B_0$  berücksichtigt die lokalen Abweichungen vom Grundfeld. Im Allgemeinen gilt für ein Probenmaterial, wobei in den meisten Fällen die  $T_2$ -Zeit deutlich geringere Werte annimmt als die  $T_1$ -Zeit:

$$T_2 \leq T_1. \quad (2.19)$$

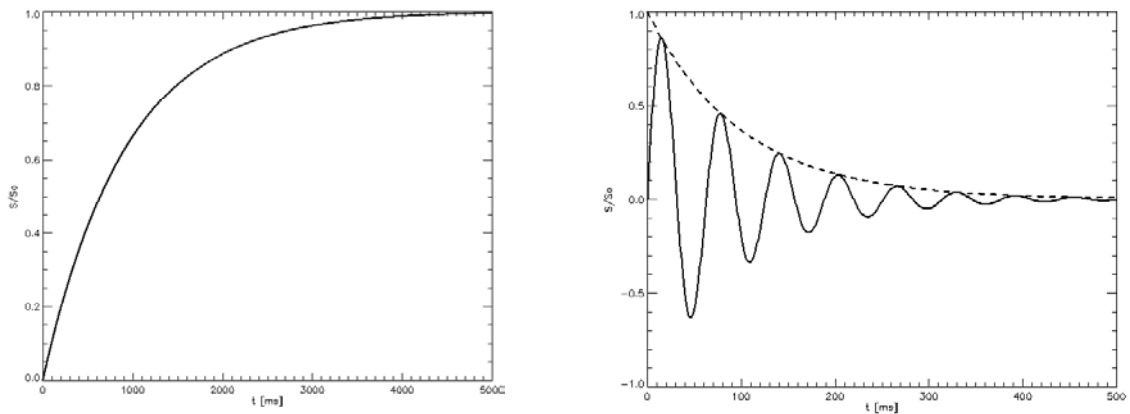
Für die mathematische Beschreibung der transversalen Relaxation können die transversalen Komponenten  $M_x$  und  $M_y$  der Magnetisierung zur komplexen Magnetisierung  $M_{tr}$  zusammengefasst werden:

$$M_{tr} = M_x + iM_y. \quad (2.20)$$

Aus der Lösung der Bloch-Differentialgleichung  $\dot{M}_{tr} = -M_{tr}/T_2$  (Gleichung 2.13) folgt für das zeitliche Verhalten der Transversalmagnetisierung:

$$M_{tr}(t) = M_{tr}(0) \cdot \exp(i\omega_0 t - t/T_2). \quad (2.21)$$

Der Term  $i\omega_0 t$  beschreibt die Rotation der Magnetisierung mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$ , während der zweite Term  $t/T_2$  die exponentielle Abnahme der Amplitude bewirkt.

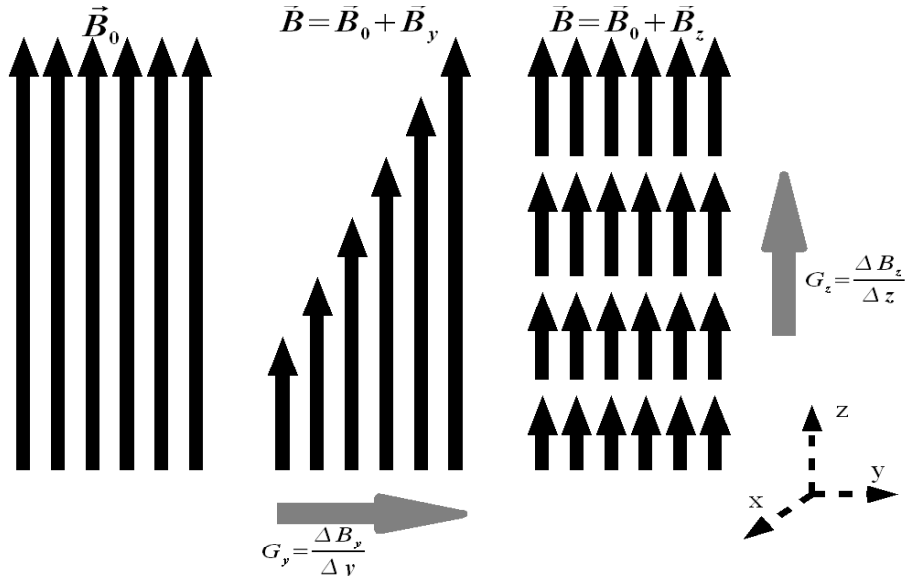


**Abb. 2.4:**  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationsprozesse basierend auf Gleichung (2.15) und (2.13). Die linke Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Longitudinalmagnetisierung nachdem die Magnetisierung vollständig in die Transversalebene ausgelenkt wurde. Die rechte Abbildung gibt den zeitlichen Verlauf der Transversalmagnetisierung nach der Auslenkung wieder. Die Einhüllende des Signals zerfällt mit  $T_2$  [aus Ris2004].

## 2.4 Wirkung von Zusatzfeldern

Zur Ortskodierung werden in der Magnetresonanztomographie - zusätzlich zum Grundfeld  $\vec{B}_0$  - Gradientenfelder  $\vec{G}$  eingesetzt. Diese Felder sind räumlich konstant und parallel zum Grundfeld in z-Richtung orientiert:

$$\vec{G} = (G_x, G_y, G_z) = \left( \frac{\partial B_z}{\partial x}, \frac{\partial B_z}{\partial y}, \frac{\partial B_z}{\partial z} \right). \quad (2.22)$$



**Abb. 2.5:** Schematische Darstellung von Gradientenfeldern. Links ist das homogene Grundfeld dargestellt und daneben zwei entlang einer Ortskoordinate veränderliche Gradientenfelder. Dabei ist zu beachten, dass die Richtung bei allen Feldern gleich ist [nach Rei1997].

Die Feldstärke besitzt dadurch eine Ortsabhängigkeit und über:

$$\vec{B}(\vec{r}, t) = \vec{B}_0 + (\vec{G} \cdot \vec{r}) \vec{e}_z \quad (2.23)$$

lässt sich jedem Ortsvektor eine Feldstärke zuordnen. In einem mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  rotierenden Koordinatensystem lassen sich die Bloch-Gleichungen mit dem Gradientenfeld  $\vec{G}$  und dem Hochfrequenzfeld  $B_1$  in  $x'$ -Richtung wie folgt erweitern:

$$\frac{dM_{x'}}{dt} = \gamma \cdot \vec{G}(t) \vec{r} M_{y'} - \frac{M_{x'}}{T_2} \quad (2.24)$$

$$\frac{dM_{y'}}{dt} = -\gamma \cdot \vec{G}(t) \vec{r} M_{x'} - \frac{M_{y'}}{T_2} + \gamma \cdot B_1 M_z \quad (2.25)$$

$$\frac{dM_{z'}}{dt} = \gamma \cdot B_1 M_{y'} + \frac{M_0 - M_{z'}}{T_1} \quad (2.26)$$

An zwei Beispielen werden nun Lösungen dieser Gleichungen demonstriert:

### 2.4.1 Gradientenfeld

Bei Schalten eines Gradientenfeldes  $\vec{G}$  werden die Beiträge der HF-Komponente  $B_1$  ignoriert, und es ergeben sich Lösungen der Form:



$$M_{tr}(\vec{r}, t) = M_{tr}(0) \cdot \exp\left(i\phi(\vec{r}, t) - \frac{t}{T_2}\right) \quad (2.27)$$

$$M_z(\vec{r}, t) = M_0 - (M_0 - M_z(\vec{r}, 0)) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \quad (2.28)$$

Dabei tritt eine Phase  $\phi(\vec{r}, t)$  auf, die vom Ort  $\vec{r}$  und dem Gradienten  $\vec{G}$  abhängt:

$$\phi(\vec{r}, t) = \gamma \cdot \int_0^t \vec{r}(t') \cdot \vec{G}(t') dt' + \phi(0) \quad (2.29)$$

Mit einem ortsabhängigen Gradientenfeld wird jedem Ort eine Frequenz aufgeprägt, mit der die Magnetisierung  $M_{tr}$  um die  $z$ -Achse rotiert. Diese Abhängigkeit wird in der Magnetresonanztomographie zur Ortskodierung genutzt. Unter der Annahme ortsfester Spins kann die Phase ausgedrückt werden durch:

$$\phi(\vec{r}, t) = \vec{k}(t) \cdot \vec{r} + \phi(0) \quad \text{mit} \quad \vec{k}(t) = \gamma \cdot \int_0^t \vec{G}(t') dt'. \quad (2.30)$$

Dies lässt sich bei zeitlich konstantem Gradientenfeld der Dauer  $\tau$  weiter vereinfachen:

$$\vec{k} = \gamma \cdot \vec{G} \cdot \tau \Rightarrow \phi(\vec{r}) = \vec{k} \cdot \vec{r} + \phi(0). \quad (2.31)$$

## 2.4.2 Gradienten- und Hochfrequenzfeld

Wird sowohl ein Gradientenfeld als auch ein HF-Feld geschaltet, ist keine exakte analytische Lösung der Bloch-Gleichungen (2.24) bis (2.26) mehr möglich. Lediglich für den Sonderfall kleiner Flipwinkel  $\alpha$  kann unter der Annahme, dass die  $z$ -Komponente der Magnetisierung konstant bleibt, eine Näherungslösung gefunden werden (Kleinwinkelnäherung). Für ein Gradientenfeld  $\vec{G} = G_z \cdot \vec{e}_z$  ergibt sich für die Transversalmagnetisierung  $M_{tr}$  mit der Einstrahldauer  $t_{HF}$  des HF-Feldes:

$$M_{tr} = i\gamma M_0 \exp(-i\gamma G_z z t_{HF}) \cdot \int_0^{t_{HF}} B_1(t) \exp(i\gamma G_z z t) dt. \quad (2.32)$$

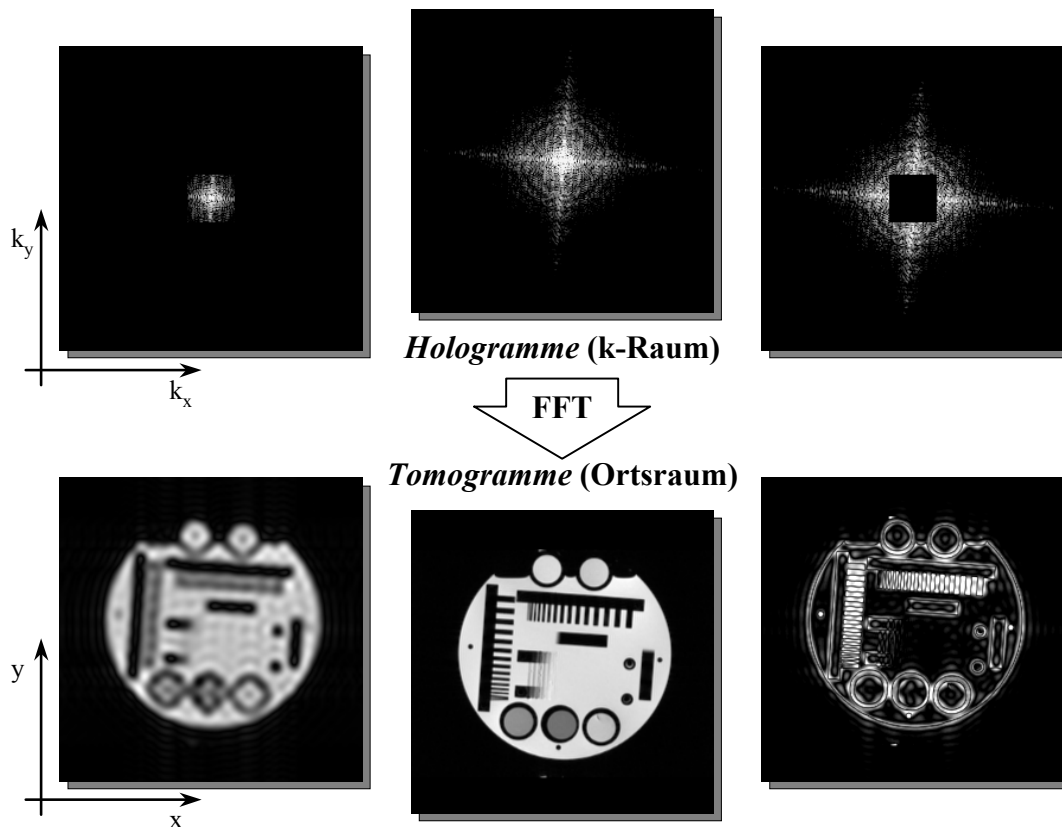
Die Transversalmagnetisierung ist demnach die Fouriertransformierte der Einhüllenden des Hochfrequenzpulses  $B_1(t)$ . Im Regelfall wird ein rechteckiges Schichtprofil in der Messprobe angestrebt. Die Fouriertransformierte eines Rechteckprofils ist eine *sinc*-Funktion, weswegen für die Hüllkurve des HF-Pulses häufig diese Form gewählt wird, wenn eine Schicht der Dicke  $d$  in der Messprobe angeregt werden soll:

$$B_1(t) = B_1(0) \cdot \frac{\sin(\gamma G d (t - t_{HF} / 2))}{\gamma G d (t - t_{HF} / 2)}. \quad (2.33)$$

Aufgrund der oben verwendeten Kleinwinkelnäherung entspricht die Fouriertransformierte der HF-Puls-Hüllkurve nur bei kleinen Flipwinkeln dem Schichtprofil. Bei größeren Flipwinkeln, insbesondere bei 90°- und 180°-HF-Pulsen, die hauptsächlich in diese Arbeit Verwendung finden, ist eine Abweichung von dem gewünschtem Schichtprofil in der Messprobe zu erwarten. Deswegen entsprechen optimale Pulse für größere Flipwinkel nicht mehr der Fouriertransformierten des Schichtprofils, sondern müssen mit numerischen Verfahren berechnet werden.

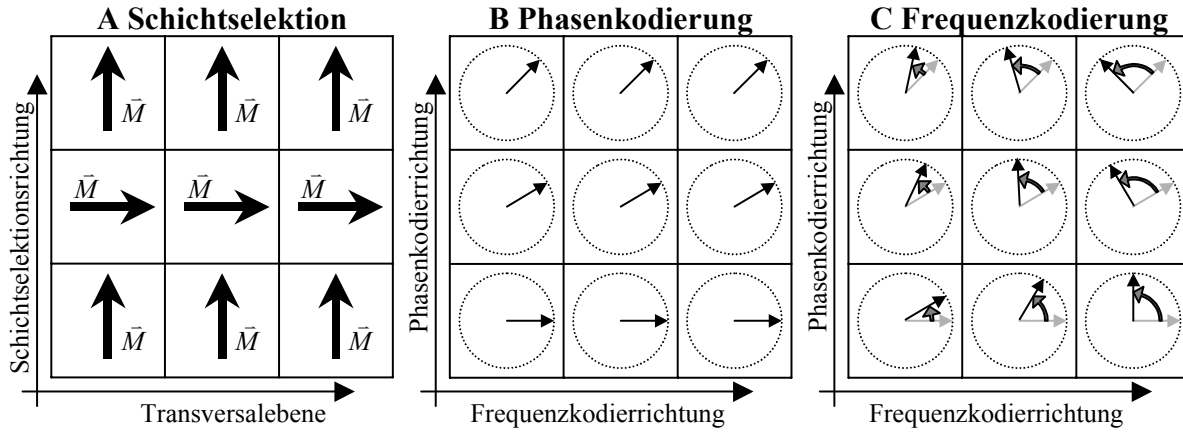
## 2.5 MR-Bildgebung

In der MR-Bildgebung wird die Magnetisierung der Messprobe orts aufgelöst dargestellt. Durch Anlegen von Gradientenfelder kann eine Ortskodierung des Signals durch die Detektion ortsabhängiger Larmorfrequenzen erreicht werden. Bei der von Lauterbur vorgeschlagenen Fourier-Bildgebung [Lau1973], die im Folgenden erläutert wird, wird durch die Kombination verschiedenen Gradientenfelder in allen drei Raumrichtungen ein Hologramm (Abb. 2.6) des Objektes im sogenannten  $k$ -Raum, dem Darstellungsraum des Hologramms, aufgenommen. Dieser Raum wird durch die Wellenzahlen  $k$  aufgespannt. Durch eine Fouriertransformation wird dieses Hologramm in ein Tomogramm der Magnetisierung, d.h. in eine Magnetisierungskarte im Ortsraum, überführt. Lauterbur wurde für diese Technik der Nobelpreis des Jahres 2003 für Medizin oder Physiologie verliehen.



**Abb. 2.6:** In der MR-Bildgebung werden Hologramme von Objekten aufgenommen, die durch eine schnelle Fouriertransformation (FFT) in Tomogramme bzw. Magnetisierungskarten der Messprobe überführt werden. Das Zentrum des Hologramms bzw. des sogenannten  $k$ -Raums enthält Informationen über den Bildkontrast (links), während in den äußeren Bereichen die Feinstruktur und Kanteninformationen dargestellt sind (rechts) [nach Ban2002].

Die komplette räumliche Kodierung findet in drei Schritten statt: Der Schichtselektion, der Phasenkodierung und der Frequenzkodierung (Abb. 2.7). Nach der Anregung der zu messenden Schicht, der Schichtselektion werden über die Frequenzkodierung in (o.B.d.A.)  $x$ -Richtung und Phasenkodierung in  $y$ -Richtung die einzelnen Punkte der angeregten Schicht ausgewählt. Dazu wird die Schicht prinzipiell in Zeilen und Spalten zerlegt. Jeder Zeile wird über die Phasenkodierung eine spezifische Phase aufgeprägt, während die Spalten mit Hilfe der Frequenzkodierung gekennzeichnet werden. Die unterschiedlichen Gradientenfelder und Hochfrequenzanregungen werden in einer Bildgebungssequenz, in der die zeitliche Abfolge, die Schaltzeit und die Amplituden festgelegt werden, vereinigt.



**Abb. 2.7:** Die drei Teilschritte des Ortskodierung der MR-Bildgebung. Die kleinen Quadrate stellen unterschiedliche Regionen innerhalb der Messprobe dar. Die Pfeile verdeutlichen die Richtung der Spinpakete, die so definiert sind, dass jedem Spinpaket eine unterschiedliche Phase zugeordnet werden kann. Durch die Schichtselektion (A) wird nur die Magnetisierung einer Schicht in die Transversalebene gekippt. Bei der Phasenkodierung (B) wird den Spins in Abhängigkeit ihres Ortes entlang der entsprechenden Richtung eine charakteristische Phase aufgeprägt. Die dazu orthogonale Frequenzkodierung sorgt während der Datenauslese für eine ortsabhängige Larmorfrequenz [aus Gün1999].

### 2.5.1 Schichtselektion

Bei der Anregung einer Schicht in der Messprobe ist zwischen nicht-selektiver und selektiver Anregung zu unterscheiden. Bei der selektiven Anregung wird ausgenutzt, dass durch ein zusätzlich zum Grundfeld vorhandenes ortsabhängiges Gradientenfeld  $\vec{G}$  die Larmorfrequenz ebenfalls ortsabhängig wird. Für den Fall, dass das Gradientenfeld in z-Richtung mit  $\partial B_z / \partial z = G_z$  wirkt, ergibt sich für  $\omega_0(z)$ :

$$\omega_0(z) = \gamma \cdot (B_0 + G_z \cdot z). \quad (2.34)$$

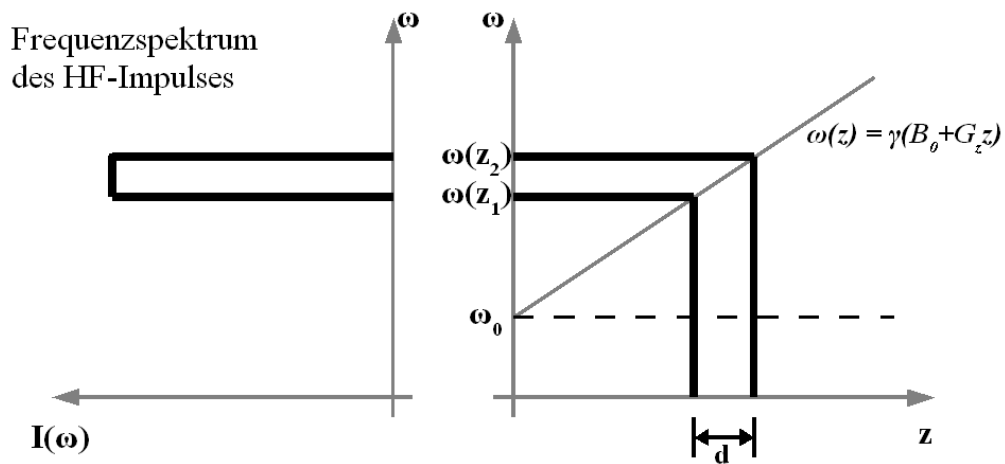
Zusätzlich zu dem Gradientenfeld wird bei der schichtselektiven Anregung ein breitbandiger HF-Puls der Frequenz  $\omega_{HF} = \omega_0(z_0)$  und der Bandbreite  $\pm \Delta\omega_{HF}$  geschaltet. Dadurch wird eine Schicht der Dicke  $d$  angeregt, deren Zentrum in z-Richtung bei  $z_0$  liegt:

$$z_0 = \frac{\omega_{HF} - \gamma \cdot B_0}{\gamma G_z}, \quad d = \frac{2 \cdot \Delta\omega_{HF}}{\gamma G_z}. \quad (2.35)$$

Um eine rechteckige Schicht anzuregen, wird als Einhüllende des HF-Pulses häufig eine *sinc*-Funktion gewählt (Abschnitt 2.4.2). Der *sinc*-Puls bietet jedoch nur für einen kleinen Anregungswinkel ein optimales Schichtprofil (Kleinwinkelnäherung). Des weiteren kann der

Puls nur für eine endliche Zeit eingestrahlt werden. Deshalb sind die Profile der Schichten nicht optimal rechteckig. Es entsteht daher ein Schichtprofil, dass von dem optimalen, rechteckigen Schichtprofil der Dicke  $d$  abweicht.

Bei nicht-selektiver Anregung wird beim Einstrahlen des HF-Anregungspulses kein zusätzliches Gradientenfeld geschaltet, so dass alle Spins und damit die gesamte makroskopische Magnetisierung der Probe um den Flipwinkel  $\alpha$  in Richtung der Transversalebene gekippt werden.



**Abb. 2.8:** Prinzip der selektiven Schichtanregung. Dem Grundfeld wird ein Gradientenfeld  $G_z$  überlagert, so dass die Larmorfrequenz ortsabhängig wird. Wird ein HF-Puls gesendet, so werden nur die Spins innerhalb der Schicht  $d$  angeregt, die der Bandbreite  $\Delta\omega_{\text{HF}} = \omega(z_2) - \omega(z_1)$  des HF-Pulses entspricht [nach Rei1997].

## 2.5.2 Phasenkodierung

Nach der HF-Anregung und vor der Datenauslese wird ein Gradientenfeld  $G_{ph}$  in (o.B.d.A.)  $y$ -Richtung geschaltet, wodurch die Frequenz  $\omega_0(y) = \gamma \cdot (B_0 + G_{ph} \cdot y)$  ortsabhängig wird. Der Anteil  $\omega(y) = \gamma \cdot G_{ph} \cdot y$  verursacht eine Phase  $\varphi_y$ , die von der Amplitude des Gradienten und der Schaltdauer  $T_{ph}$  des Gradienten abhängt und proportional zur  $y$ -Position ist. Bei konstantem Gradienten gilt:

$$\varphi_y = \int_0^{T_{ph}} \omega(t) dt = \gamma \cdot G_{ph} \cdot y \cdot T_{ph} = k_y \cdot y, \quad (2.36)$$

mit

$$k_y = \gamma \cdot \int_0^{T_{ph}} G_{ph}(t) dt = \gamma \cdot G_{ph} \cdot T_{ph}. \quad (2.37)$$

Die Wellenzahl  $k_y$  ist eine Koordinate des k-Raums. Die Transversalmagnetisierung  $M_{tr}$  kann damit bei Vernachlässigung der Relaxation geschrieben werden als:

$$M_{tr}(\vec{r}, t) = |M_{tr}(\vec{r}, t)| \cdot \exp(i\phi_y) = |M_{tr}(\vec{r}, t)| \cdot \exp(ik_y y). \quad (2.38)$$

Die Phase kann durch Variation von  $G_{ph}$  und/oder  $T_{ph}$  beliebig gewählt werden. In der Regel geschieht dies dadurch, dass  $G_{ph}$  äquidistante Werte zwischen einem Maximalwert  $G_{max}$  und einem minimalen Gradienten  $G_{min} = -G_{max}$  annimmt, während  $T_{ph}$  konstant bleibt.

### 2.5.3 Frequenzkodierung

Das Prinzip der Frequenzkodierung entspricht dem der Phasenkodierung. Ein Gradientenfeld in x-Richtung bewirkt die Ortsabhängigkeit der Frequenz  $\omega(x) = \gamma \cdot G_{fr} \cdot x$ , die Phase berechnet sich wie in Gleichung (2.36):

$$\phi_x = \int_0^{t_{acq}} \omega(t) dt = \gamma \cdot G_{fr} \cdot x \cdot t_{acq} = k_x \cdot x, \quad (2.39)$$

mit

$$k_x = \gamma \cdot \int_0^{t_{acq}} G_{fr}(t) dt = \gamma \cdot G_{fr} \cdot t_{acq}. \quad (2.40)$$

Die Frequenzkodierung findet während der Datenauslese statt, indem der Gradient  $G_{fr}$  kontinuierlich geschaltet bleibt und über die Auslesedauer  $t_{acq}$  die Phase modifiziert. Für die Transversalmagnetisierung ergibt sich somit:

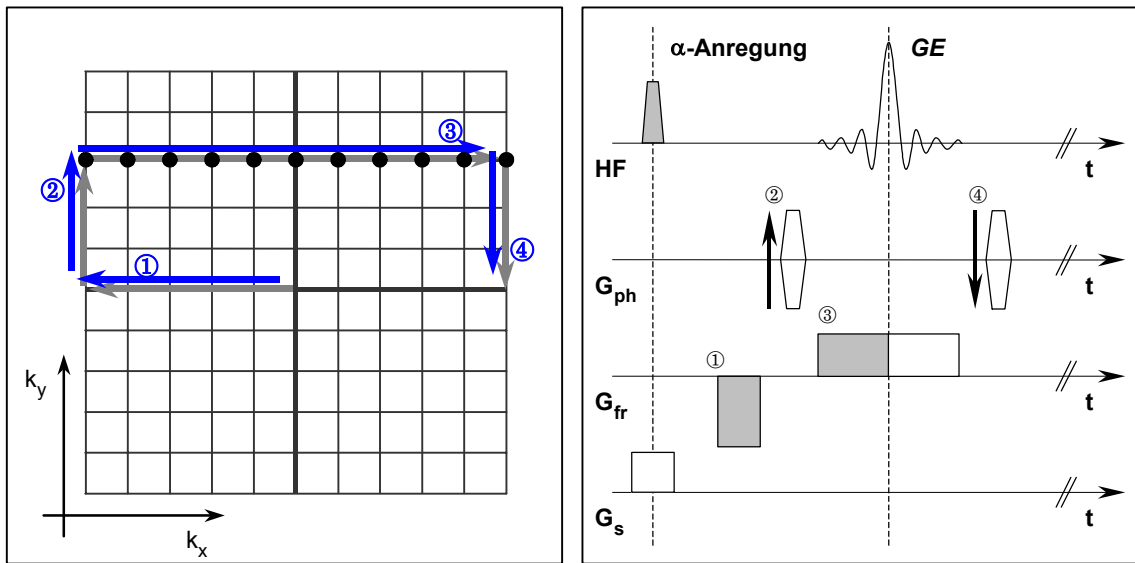
$$M_{tr}(\vec{r}, t) = |M_{tr}(\vec{r}, t)| \cdot \exp(i\phi_x) = |M_{tr}(\vec{r}, t)| \cdot \exp(ik_x x). \quad (2.41)$$

### 2.5.4 k-Raum Formalismus

Da das detektierbare Signal proportional zur Transversalmagnetisierung ist, kann zu einer Zeit  $t$  unter Beachtung der Phasenentwicklung in x- und y-Richtung ein Signal  $S(t, G_{ph})$  detektiert werden:

$$S(t, G_{ph}) = \iint_{\text{Schicht}} |M_{tr}(\vec{r}, t)| \cdot \exp(i\gamma G_{fr} x t + i\gamma G_{ph} y \tau) dx dy. \quad (2.42)$$

Mit diesem Verfahren wird nicht direkt die gesuchte Magnetisierung  $M_{tr}$  gemessen, sondern es wird ein Hologramm des Objektes aufgezeichnet, das im  $k$ -Raum, der durch die Wellenzahlen  $k_x$  und  $k_y$  aufgespannt wird, dargestellt wird (Abb. 2.9). Das Hologramm kann durch eine Fouriertransformation in ein Tomogramm überführt werden. Das Tomogramm besitzt Koordinaten, die die Dimension einer Länge haben. Die Wellenzahlen  $k$  besitzen folglich eine Dimension, die bis auf den Faktor  $2\pi$  mit dem Kehrwert der Länge übereinstimmt.



**Abb. 2.9:** Der  $k$ -Raum wird durch die Wellenzahlvektoren  $k_x$  und  $k_y$  aufgespannt. Die Reihenfolge der geschalteten Gradienten schreibt den Weg durch den  $k$ -Raum vor. Die Dephasierung ① entspricht der Bewegung vom  $k$ -Raum-Zentrum nach (o.B.d.A.) links, mit dem Phasenkodiergradienten ② wird eine Zeile in  $k_y$ -Richtung ausgewählt. Während der folgenden Aufnahme des Gradientenechos GE wird der  $k$ -Raum von links nach rechts durchlaufen, was durch den Auslesegradienten ③ realisiert wird [nach Ban2002].

In dem Ortsraum können durch die Variation der Parameter  $G_{ph}$  und  $t_{acq}$  beliebige Punkte detektiert werden. Gleichung (2.42) kann mit  $k_x$  und  $k_y$  aus Gleichungen (2.37) und (2.40) vereinfacht werden:

$$S(k_x, k_y) = \iint_{\text{Schicht}} |M_{tr}(\vec{r}, t_0)| \cdot \exp(ik_x x) \cdot \exp(ik_y y) dx dy. \quad (2.43)$$

Jedem Punkt im  $k$ -Raum kann somit ein Signal zugeordnet werden. Aus dem gemessenen Signal  $S(k_x, k_y)$  kann über eine Fouriertransformation das Signal im Ortsraum rekonstruiert werden:

$$S(x, y) = \frac{1}{(2\pi)^2} \iint_{\text{Schicht}} S(k_x, k_y) \cdot \exp(-i k_x x) \cdot \exp(-i k_y y) dk_x dk_y. \quad (2.44)$$

Da im Experiment diskrete Punkte des k-Raums detektiert werden, muss Gleichung (2.44) geschrieben werden als Summe über alle  $k_x$  bzw.  $k_y$ :

$$S(x, y) = \frac{1}{(2\pi)^2} \sum_{k_x} \sum_{k_y} S(k_x, k_y) \cdot \exp(-i k_x x) \cdot \exp(-i k_y y) \Delta k_x \Delta k_y \quad (2.45)$$

Die Anzahl der Datenpunkte  $N_x$  und  $N_y$  in x- und y-Richtung kann prinzipiell frei gewählt werden, doch bietet es sich an, eine Matrix aus  $N_x \times N_y = 2^i \times 2^j$  Datenpunkten mit ganzzahligen  $i, j$  als Basis zu nehmen. In diesem Fall kann zur Bildrekonstruktion der Algorithmus der schnellen Fouriertransformation (Fast Fourier Transformation, FFT) verwendet werden, dessen Rechenzeit gegenüber der Standard-Fouriertransformation um den Faktor  $N_i / \log_2(N_i)$  reduziert ist.

### 2.5.5 Räumliche Auflösung und Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Die minimale räumliche Auflösung  $\Delta r_{\min}$  wird durch die maximale im k-Raum vorkommende Wellenzahl  $k_{r,\max}$  bestimmt. Nach dem Nyquist-Theorem gilt  $\Delta r_{\min} = 2\pi/k_{r,\max}$  [Jäh1997]. Für die Wellenzahlen in sowohl Phasen- als auch Frequenzkodierrichtung bestehen folgende Abhängigkeiten von der jeweiligen Stärke und Schaltdauer der Gradienten:

$$\text{Phasenkodierung:} \quad k_y = \gamma \cdot G_{ph} \cdot T_{ph} \quad G_{ph} \in [-G_{ph,\max}; +G_{ph,\max}] \quad (2.46)$$

$$\text{Frequenzkodierung:} \quad k_x = \gamma \cdot G_{fr} \cdot t \quad t \in [0; t_{acq}]. \quad (2.47)$$

Die jeweilige Auflösung  $\Delta x_{\min}$  bzw.  $\Delta y_{\min}$  ergibt sich in Verbindung mit dem Nyquist-Theorem daraus zu:

$$\Delta x_{\min} = \frac{2\pi}{\gamma \cdot G_{fr,\max} \cdot t_{acq}} \quad , \quad \Delta y_{\min} = \frac{2\pi}{\gamma \cdot G_{ph,\max} \cdot T_{ph}}. \quad (2.48)$$

Somit erreicht man eine minimale Auflösung, in dem das Produkt aus Gradientenstärke und Schaltzeit des Gradienten einen möglichst hohen Wert annimmt. In der Realität stehen dieser Anforderung allerdings limitierte Gradientenstärken von Seiten der Hardware und physikalischen Limitationen bei der Dauer der Schaltzeit (Signalabfall) entgegen.

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) hängt von den für die jeweilige Messung gewählten Parametern ab. Das SNR ist proportional zur Wurzel der Kodierschritte  $N_{lin}$  in Phasenkodier- und  $N_{par}$  in 3D-Richtung. Des weiteren beeinflussen die Auslesezeit  $t_{acq}$  und die Anzahl der



Mittelungen bzw. Akquisitionen  $N_{acq}$  das SNR. Bei einer räumlichen Auflösung  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  und  $\Delta z$  ergibt sich pro Voxel ein zum folgenden Ausdruck proportionales Signal-zu-Rausch-Verhältnis [Haa1999]:

$$\frac{SNR}{Voxel} \sim \Delta x \Delta y \Delta z \sqrt{N_{lin} \cdot N_{par} \cdot N_{acq} \cdot t_{acq}}. \quad (2.49)$$

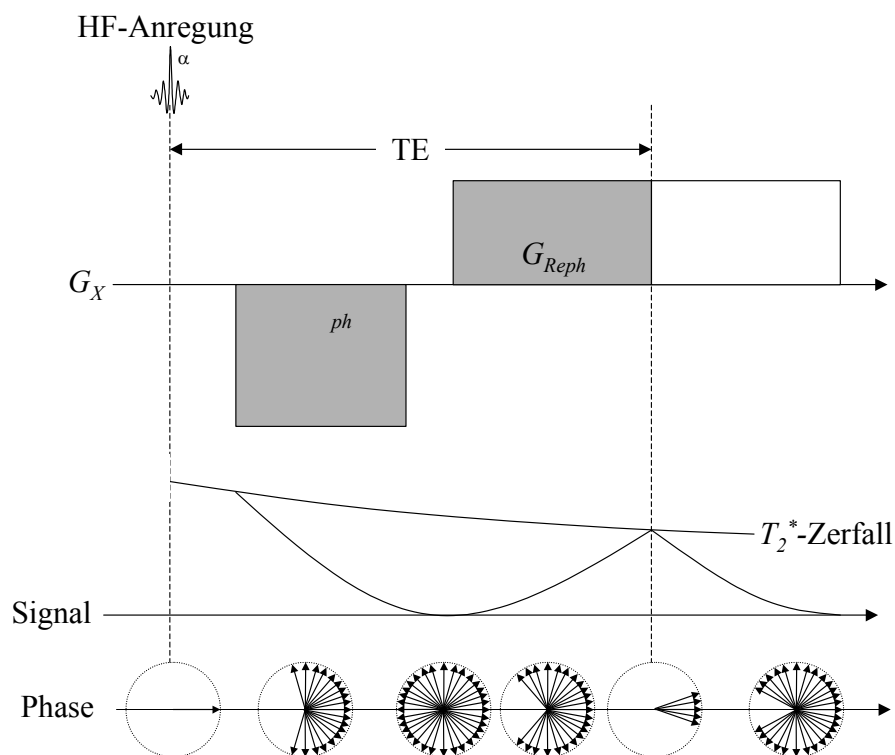
### 2.5.6 Spin- und Gradientenecho

In den Anfangszeiten der Magnetresonanztomographie war es schwierig, aufgrund der verwendeten inhomogenen Magnetfelder ein messbares Kernspin-Signal zu erhalten, da die resultierenden  $T_2^*$ -Relaxationszeiten sehr kurz waren (siehe Gleichung 2.18). Im Jahre 1950 veröffentlichte Hahn [Hah1950] die ersten Messungen eines Spin-Echos, bei dem die Magnetisierung, die zuerst durch eine  $90^\circ$ -HF-Puls in die Transversalebene gekippt wurde, nach der Zeit  $t$  durch einen  $180^\circ$ -HF-Puls invertiert wird. Spins, die aufgrund eines höheren lokalen B-Felds eine höhere Larmorfrequenz besitzen, haben nach der Zeit  $t$  eine größere Phase akkumuliert als Spins, die langsamer rotieren. Nach der Invertierung der Spins durch die Applikation eines  $180^\circ$ -HF-Pulses ändert die Phase ihr Vorzeichen und die Spins, die vor der Applikation des  $180^\circ$ -Pulses vorseilten, holen nun die Phasendifferenz auf. Nach der Zeit  $2t$  haben sie ihren Rückstand eingeholt und die Transversalmagnetisierung nimmt wieder ihren ursprünglichen Wert an, bis auf den Anteil, der durch Spin-Spin-Wechselwirkung dephasiert wurde, d.h. der Anteil, der mit der  $T_2$ -Zeit zerfällt. Die kohärente Überlagerung der Signale der einzelnen Spins zum Zeitpunkt  $2t$  nennt man Spin-Echo und die Zeit  $2t$  wird als Echozeit TE bezeichnet.

Die sogenannte Spin-Echo-Technik wird verwendet, um den Einfluss der technisch bedingten Magnetfeldinhomogenitäten und der objektabhängigen Suszeptibilitätsinhomogenitäten bei MR-Experimenten zu unterdrücken bzw. zu reduzieren.

Eine weitere Technik zur Detektierung des Kernspin-Signals bietet die sogenannte Gradienten-Echo-Technik. Hier wird die Transversalmagnetisierung durch das Schalten eines Gradienten entlang einer Raumrichtung zunächst dephasiert (gemäß Gl. 2.27). Die Verwendung eines Gradienten mit umgekehrten Vorzeichen und gleicher Dauer rephasiert die Magnetisierung und erzeugt zu dem Zeitpunkt  $TE$  das Gradientenecho. Die zusätzliche Phase eines Spinpakets durch die Schaltung eines Gradientenfeldes ist nach Gleichung (2.27) direkt proportional zum zeitlichen Integral des Gradienten. Dies bedeutet, dass das Gradienten-Echo

zu dem Zeitpunkt auftritt, zu dem die Fläche unter der Gradienten-Zeit-Kurve den Wert null annimmt (Echobedingung). Die Gradienten-Echo-Technik bietet den Vorteil, dass die Longitudinal-Magnetisierung nicht zwangsläufig durch einen  $90^\circ$ -HF-Puls in die Transversalebene zur Erzeugung eines Gradienten-Echos gekippt werden muss. Es können zur Erzeugung der Transversalmagnetisierung sogenannte Kleinwinkelanregungen benutzt werden, die nur einen Teil der Magnetisierung in die Transversalebene kippen. Diese Technik wird zum Beispiel in der FLASH (Fast Low Angle Shot) Auslese benutzt [Haa1986]. Ein Nachteil dieser Technik ist, dass die Transversalmagnetisierung während der Erzeugung der Gradienten-Echos mit der kurzen  $T_2^*$ -Zeit zerfällt.



**Abb. 2.10:** Erzeugung eines Gradienten-Echos. Durch den Dephasiergradienten  $G_{Deph}$  wird die Transversalmagnetisierung dephasiert. Der Rephasiergradient  $G_{Reph}$  mit umgekehrten Vorzeichen bringt die einzelnen Spinpakete wieder in Phase und erzeugt somit einen Signalanstieg. Zu dem Zeitpunkt  $TE$  (Echo-Zeit) entsteht ein Gradienten-Echo, dass während des  $T_2^*$ -Zerfalls der Transversalmagnetisierung aufgenommen wird. Die gesamte Fläche der Auslesegradienten nimmt zu dem Zeitpunkt  $TE$  den Wert null an, um die Echobedingung zu erfüllen [nach Gün1999].

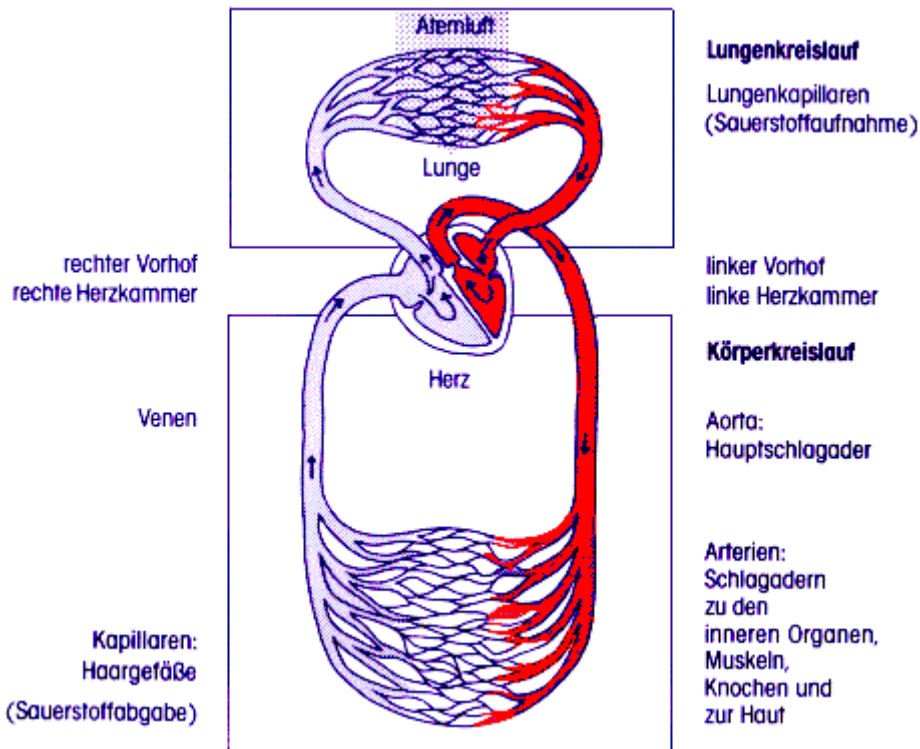
### 3. Physiologische Grundlagen der Perfusion

Perfusion bezeichnet die Durchblutung von Gewebe. Über die Kapillarwände findet der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe statt, er umfasst Nährstoffe und Stoffwechselprodukte wie z.B. Atemgase, Wasser, Elektrolyte und Hormone. Daneben findet stets auch ein Wärmeaustausch statt, sofern Blut- und Gewebetemperatur sich unterscheiden. Um jeder Zelle die notwendige Versorgung zukommen zu lassen, ist ein System notwendig, das schnell und flexibel auf Zustandsänderungen reagiert.

Durch komplexe Steuermechanismen ist der Blutkreislauf in der Lage, sich schnell auf einen veränderten Bedarf in einzelnen Regionen einzustellen. Im Folgenden sollen der Aufbau des Blutkreislaufes und die physikalischen Grundprinzipien der Hämodynamik näher erläutert werden. Des weiteren werden verschiedene Techniken zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der Perfusion vorgestellt.

#### 3.1 Blutkreislauf und Hämodynamik

Der Blutkreislauf des Menschen ist ein geschlossenes Gefäßsystem, das aus einer Vielzahl von Parallel- und Reihenschaltungen besteht. Der Blutkreislauf wird vom Herz angetrieben, wobei sich das Kreislaufsystem in einen großen Körperkreislauf und einen kleinen Lungenkreislauf unterteilen lässt. Hydraulisch gesehen ist der Blutkreislauf eine Parallelschaltung verschiedener Strömungswiderstände mit jeweils zwei in Reihe geschalteter Pumpen. Eine Pumpe repräsentiert das linke Herzventrikel mit den parallelgeschalteten Strömungswiderstände, wie Organe, Muskeln und Haut, dem Gehirn, das Verdauungssystem und das Herzkranzgefäß. Die zweite Pumpe wird durch das rechte Herzventrikel dargestellt, an ihr ist nur ein Druckwiderstand angeschlossen, die Lunge. Funktionell ist auch eine Einteilung in Hoch- und Niederdrucksystem möglich. Das Hochdrucksystem besteht aus dem arteriellen Teil des Kreislaufs, dient der Versorgung und umfasst ca. 15% des Blutvolumens. Der mittlere Druck beträgt bis zu 100 mmHg. Im venösen Teil, dem Niederdrucksystem, befinden sich dagegen ca. 85% des Blutvolumens. Es übernimmt die Funktion eines Speichers, aus dem im Bedarfsfall Blut zur Verfügung gestellt werden kann.



**Abb. 3.1:** Schematische Darstellung des Blutkreislaufs des Menschen. Das Kreislaufsystem lässt sich in einen großen Körperkreislauf mit dem linken Herzventrikel als Pumpe und dem kleinen Lungenkreislauf mit dem rechten Ventrikel als Pumpe unterteilen. Venöses Blut des kleinen Lungenkreislaufs ist im Gegensatz zu venösen Blut des Körperkreislaufes sauerstoffreich.

Das arterielle System beginnt am linken Herzventrikel mit der Aorta und verzweigt sich in die großen Arterien, die kleinen Arterien, die Arteriolen und schließlich in die Kapillaren. Bis auf die Kapillaren sind alle arteriellen Gefäße dreischichtig aufgebaut und elastisch. Im Verlauf nimmt der Durchmesser der Gefäße von ca. 25 mm in der Aorta auf 5  $\mu$ m in den Kapillaren ab [Gru1993], ebenso verringert sich der Blutdruck von der Aorta zu den Kapillaren (Tab. 3.1). Die Gefäßwand der Kapillaren ist einschichtig aufgebaut, um den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe zu ermöglichen.

In den Arterien und Arteriolen mit ihren geringen Gesamtquerschnitt fließt das Blut schnell und erreicht innerhalb kurzer Zeit das Kapillarstromgebiet. Hier ordnen sich Millionen von Kapillaren nebeneinander, so dass sich trotz des geringen Einzelquerschnitts eine erhebliche Gesamtquerschnittsfläche ergibt. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit sinkt auf 1 mm/s [Gru1993]. Da eine typische Kapillare eine Länge von etwa 1 mm besitzt (Tab. 3.1), verbringt das Blut eine Sekunde in den Kapillaren, eine wichtige Voraussetzung für den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe.

**Tab. 3.1:** Normwerte des Gefäßsystems [aus Gru1993].

Gefäßtyp	Druck (mmHg)	Länge (mm)	Durchmesser (mm)	Parallel- gefäße	Gesamt- querschnitt (cm <sup>2</sup> )	Anteil am Gesamt- strömungs- Widerstand (%)
Aorta	100	500	25	1	2,5	4
Arterien	98	10	2	600	5	5
Arteriolen	90	3	0,07	$5 \cdot 10^7$	40	40
Kapillaren	35	1	0,005	$10^9$	1700	25
Venolen	15	10	0,03	$10^8$	375	5
Vv. cavae	5	300	13	2	10	2

Die Hämodynamik lässt sich analog zur Elektrodynamik mit Hilfe des Ohmschen Gesetzes beschreiben. Die Druckdifferenz oder der Perfusionsdruck  $\Delta P$  (als Analogon zur elektrischen Spannung) ist hierbei die „treibende Kraft“, die gemeinsam mit dem Strömungswiderstand  $R$  die Volumenstromstärke  $\dot{V}$  (als Analogon zur elektrischen Stromstärke) bestimmt:

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R}. \quad (3.1)$$

Werden die einzelnen Teilchen der Flüssigkeit betrachtet, so ergeben ihre, über den Rohrquerschnitt  $A$  gemittelten Einzelgeschwindigkeiten  $\bar{v}$  ebenfalls die Volumenstromstärke:

$$\dot{V} = \bar{v} \cdot A. \quad (3.2)$$

Im reellen Kreislauf gilt über genügend kurze Zeitabschnitte die Kontinuitätsgleichung

$$\bar{v}_1 \cdot A_1 = \bar{v}_2 \cdot A_2, \quad (3.3)$$

nach der das Produkt aus Geschwindigkeit und Querschnitt konstant ist. In Analogie zum Ohmschen Gesetz lassen sich demnach beliebige Kombinationen verschiedener Gefäße und Verzweigungen mit den bekannten Kirchhoff-Formeln für Serien- und Parallelschaltung berechnen.

Im Organismus wird unter normalen Strömungsgeschwindigkeiten und bei normaler Blutzusammensetzung auch in großen Gefäßen eine laminare Strömung beobachtet, lediglich in der Nähe der Pulmonal- und Aortenklappe tritt turbulente Strömung auf, wobei die dabei ausgelösten Aortenvibrationen zu den hörbaren Herzgeräuschen beitragen. Das Gesetz von Hagen-Poiseuille fordert diese laminare Strömung, jedoch einer homogenen Flüssigkeit in starren Röhren mit benetzbarer Wand. Die Zellsuspension Blut fließt hingegen durch

elastische Gefäße, die allerdings gut benetzbar sind, daher ist das Gesetz von Hagen-Poiseuille auf die Verhältnisse im Blutkreislauf näherungsweise anwendbar:

$$\dot{V} = \frac{r^4 \pi}{8 \eta l} \Delta P, \quad (3.4)$$

wobei  $r$  der Radius,  $l$  die Länge des Gefäßabschnitts und  $\eta$  die Viskosität ist.

## 3.2 Definition der Perfusion

Der Begriff Perfusion wird generell benutzt, um die Versorgung des Kapillarnetzes mit arteriellen Blut zu beschreiben. Bei Perfusionsmessungen am Gehirn spricht man in der Literatur von dem sogenannten zerebralen Blutfluss, *cerebral blood flow (CBF)*. Er ist definiert als die Menge arteriellen Blutes, die innerhalb einer Zeiteinheit in eine definierte Masse an Gewebe zuströmt, siehe Abbildung (3.2). Die Einheit der Perfusion bzw. des CBFs ist demnach:

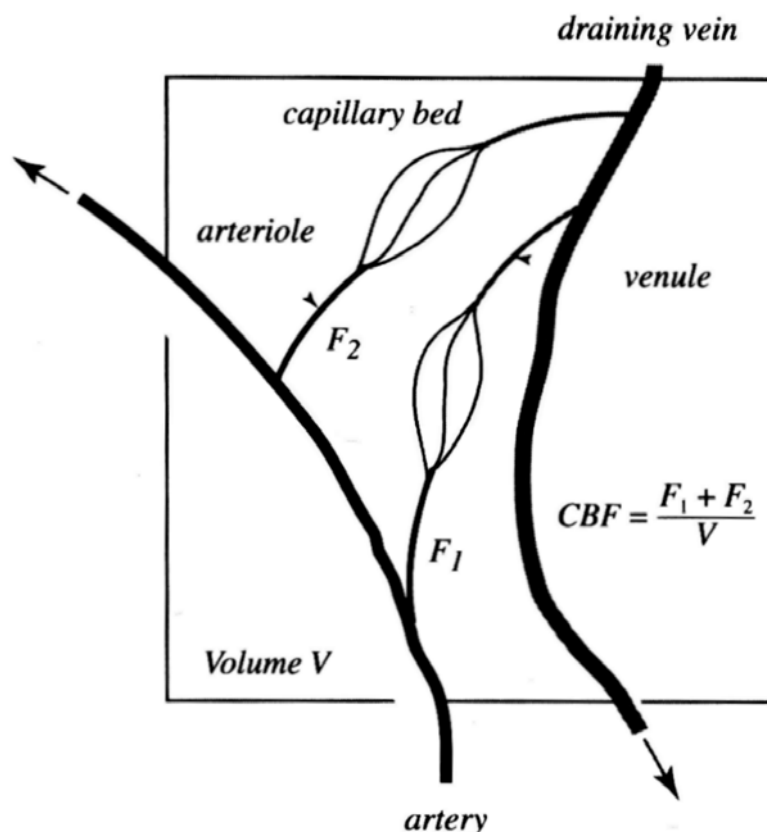
$$\frac{ml \text{ (Blut)}}{s \cdot g \text{ (Gewebe)}}. \quad (3.5)$$

In der Literatur wird hauptsächlich folgende Einheit verwendet:

$$\frac{ml \text{ (Blut)}}{min \cdot 100g \text{ (Gewebe)}}. \quad (3.6)$$

Ein durchschnittlicher Wert für den CBF beträgt etwa 60 ml/min/100 g [Bux1998].

Wird der CBF mit Hilfe der Magnetresonanztomographie bestimmt, so wird ein Signal aus einem bestimmten Voxel, d.h. Volumen des Gehirns detektiert. Somit erhält man ein Blutfluss pro Volumen und nicht pro Masse. Da aber die Dichte des Gehirns der von Wasser entspricht ( $\rho \approx 1 \text{ g/ml}$ ), sind die CBF-Werte, die in den beiden verschiedenen Einheiten ausgedrückt werden, identisch.



**Abb. 3.2:** Definition der Perfusion. Die Abbildung zeigt die zu- und abführenden Gefäße in einem Gewebeelement. Die Perfusion ist definiert als der Zufluss arteriellen Blutes ( $F_1$  und  $F_2$ ) in das Kapillarnetz mit einem bestimmten Volumen bzw. einer bestimmten Masse [nach Bux2002].

### 3.3 Perfusion des Gehirns

Die im Rahmen dieser Arbeit ausgeführten Perfusionsmessungen wurden hauptsächlich am Gehirn durchgeführt. Aus diesem Grund soll in diesem Abschnitt detailliert auf die Blutversorgung dieses Organs eingegangen werden.

Bei Perfusionsmessungen hat das Gehirn gegenüber anderen Organen den Vorteil, dass es keiner internen Bewegung durch Atmung und vernachlässigbarer Pulsation unterworfen ist, und somit längere Messungen, die bei der Bestimmung der Perfusion mittels Arterial Spin-Labelings notwendig sind, ohne störende Artefakte zulässt.

Das menschliche Großhirn besteht aus zwei Halbkugeln (Hemisphären), die über eine breite Nervenfaserverplatte, den Balken oder *Corpus callosum*, miteinander verbunden sind. Das gesamte Gehirn schwimmt in einer Flüssigkeit, dem *Liquor cerebrospinalis*. Dieser wird innerhalb der Hirnventrikel (Hirnkammern) gebildet. Dafür sind zum Großteil (55%-70%) die

*Plexus choroidei* zuständig, die am Rand der vier Hirnventrikel sitzen [Rau1987]. Der Plexus ist aufgrund dieser Liquorproduktion sehr stark durchblutet (80-100 ml Blut/min/100 g Gewebe).

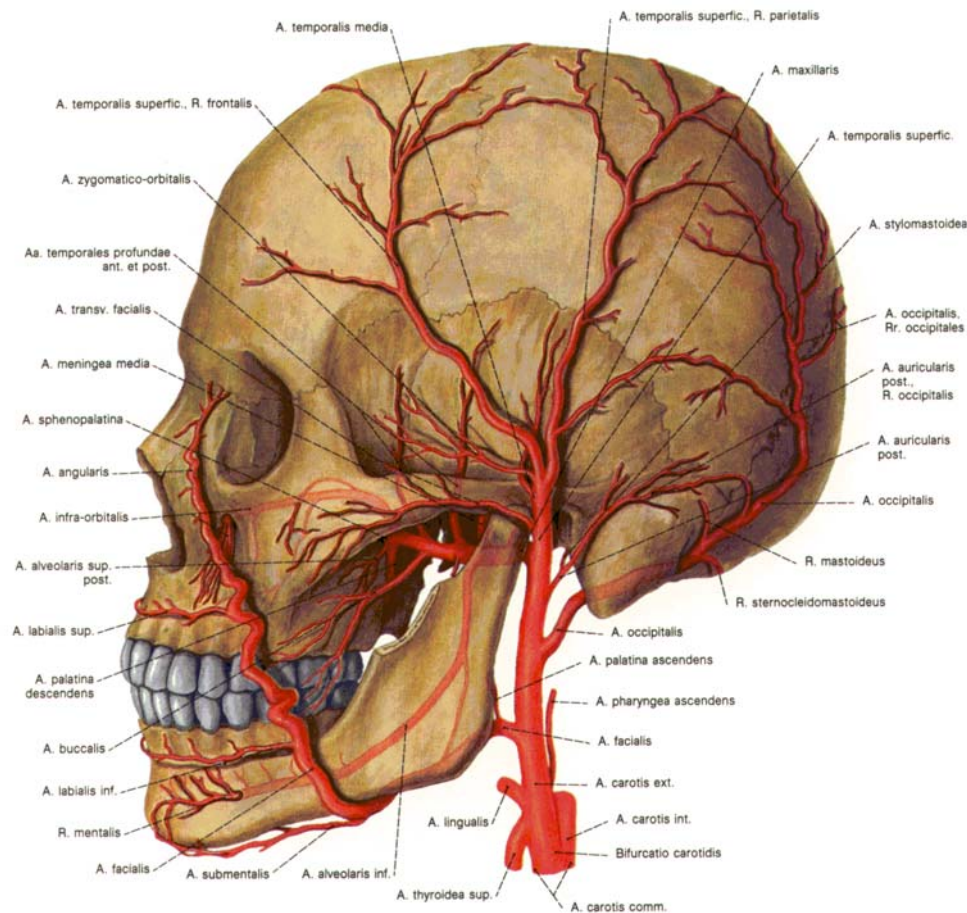
Das Großhirn selbst setzt sich aus grauer Hirnsubstanz (GHS) und weißer Substanz (WHS) zusammen. Die Menge der grauen Substanz beträgt 40%, die der weißen 60%. Der größte Teil der grauen Substanz liegt als Hirnrinde an der Oberfläche des Großhirns (33%), der kleinere in der Tiefe der Hirnbasis, als graue Kerne des Endhirns oder auch als Basalganglien bezeichnet (7%). Die graue Hirnsubstanz enthält die Nervenzellen (Ganglien), während die weiße hauptsächlich aus markhaltigen Nervenfasern besteht. Die graue Hirnsubstanz ist aufgrund der Nerventätigkeit deutlich stärker durchblutet als die weiße (bis zu einem Faktor von 3).

Das Blut wird über drei getrennte Schlagadern, die *Arteria carotis interna* und *externa* und die *Arteria vertebralis*, dem Gehirn zugeführt und benötigt etwa 4 s – 6 s, um das cerebrale Blutgefäßsystem zu durchströmen. Die mittlere Flußgeschwindigkeit in den Carotiden liegt bei etwa 0,7 m/s. Die Zeitspanne zwischen dem Anfang der Carotiden und dem Erreichen des Kapillarbettes liegt bei 1 s – 2 s, während sie von näher zum Kapillarbett gelegenen Arterien typischerweise 0,5 s – 1 s beträgt.

Das menschlichen Gehirn weist im Vergleich zu anderen Organen wie Herz, Leber und Niere eine vergleichsweise geringe Perfusion auf. Sie liegt, abhängig von dem jeweiligen Gewebetyp, zwischen 30 und 100 ml Blut/min/100 g Gewebe. Der typische Volumenanteil der Gefäße am Gesamtvolumen des menschlichen Gehirns ist deutlich kleiner als 5%. Die durch die Perfusion verursachten Signale in den perfusionsgewichteten Magnetresonanzen-Bildern sind demnach maximal von vergleichbarer Stärke (typischerweise 1-2%).

Innerhalb des Hirns verhindert die sogenannte Blut-Hirn-Schranke das Eindringen größerer Moleküle in den Extravasalraum, um Vergiftungen der nicht erneuerbaren Hirnzellen zu vermeiden. Dies erlaubt eine genaue Messung der Perfusion durch Einsatz von intravasalen Kontrastmitteln. Bei gestörter Blut-Hirn-Schranke hingegen, wie es bei Hirntumoren häufig anzutreffen ist, kann das Kontrastmittel in den extravasalen Raum eindringen und sich dort anreichern.





**Abb. 3.3:** Verlauf der Arteria carotis externa. Die Blutversorgung des Kopfes erfolgt des weiteren durch die Arteria carotis interna und Arteria vertebralis, die in dieser Ansicht nicht sichtbar sind. Die von unten nach oben gerichtete Flussrichtung erleichtert die Markierung des arteriellen Blutes mit Arterial Spin-Labeling Techniken [aus Sob1988].

### 3.4 Methoden zur Bestimmung der Perfusion

Im allgemeinen beruhen Methoden zur Bestimmung der Perfusion auf der Applikation von Trägermolekülen, sogenannten Tracern, die im Kapillarbett detektiert werden. Hierzu eignen sich sowohl endogene als auch exogene Substanzen, die sich bei ihrer Passage durch das Kapillarbett eindeutig abgrenzen lassen und somit eine Quantifizierung der Perfusion erlauben.

Eine Methode um die Gewebepfusion qualitativ und quantitativ zu bestimmen, ist das Injizieren von sogenannten Microspheres in das arterielle System. Sind die Microspheres in der Größe so gewählt, dass sie klein genug sind, die Arteriolen zu passieren, jedoch so groß, dass sie das Kapillarbett nicht durchqueren können, sammeln sie sich in diesem Gebiet. Die

Anzahl der Microspheres, die in einem Gewebeelement deponiert wurde, steht in direkter Beziehung zu der Größe der absoluten Perfusion. Typischerweise werden die Microspheres radioaktiv markiert, so dass die detektierte Aktivität in einem bestimmten Gewebeareal proportional zu der Anzahl der Microspheres ist. Diese Methode der Perfusionsbestimmung wird als sogenannter Goldstandard für Tierexperimente angesehen, d.h. es ist die Methode, an der sich andere Methoden messen müssen. Diese Technik ist allerdings nicht am Menschen anwendbar, da die Microspheres irreversible Embolien erzeugen und somit letal sind.

Eine weitere Methode, die ebenfalls mit radioaktiven Markern arbeitet, aber am Menschen angewendet werden kann, ist die Perfusionsmessung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Hierbei wird  $^{15}\text{O}$  markiertes Wasser als Kontrastmittel verwendet, wobei der radioaktive Sauerstoff eine Halbwertszeit von etwa 2 Minuten besitzt. Nach der Injektion des Kontrastmittels wird mittels PET die Aktivität in der betreffenden Region gemessen und daraus die Perfusion bestimmt. Die PET-Technik gilt als der Goldstandard für Perfusionsbestimmungen am Menschen. Allerdings, bedingt durch die kurze Halbwertszeit von  $^{15}\text{O}$ , ist es aufwändig, das Kontrastmittel herzustellen und nicht möglich zu lagern [Mor1995].

Die Ultraschalltechnik bietet eine weitere Technik, die Perfusion zu bestimmen. Da die roten Blutkörperchen, die die einzigen relevanten Streuer der Ultraschall-Wellen im Blut sind, sehr schwach reflektieren, müssen bei diesem Verfahren ebenfalls Kontrastmittel appliziert werden. Die Ultraschall-Kontrastmittel enthalten winzige Gasblasen mit einem Durchmesser von nur wenigen Mikrometern, im Allgemeinen als „Microbubbles“ bezeichnet.

Aufgrund ihrer geringen Größe und weil die Blasen sich auflösen anstatt zu wachsen, sind Ultraschall-Kontrastmittel ungefährlich. Im Schallfeld schwingen die Microbubbles und ändern dabei ihre Durchmesser. Die Durchschnittsgröße der Microbubbles ergibt eine Resonanzfrequenz, welche gerade in dem Frequenzbereich des konventionellen medizinischen Ultraschalls liegt, d.h. 1 MHz-10 MHz. Dies hat zur Folge, dass die Streuung extrem effektiv ist. Die lokale Microbubble-Konzentration in perfundiertem Gewebe, d.h. in Gefäßen, die kleiner sind als die erreichbare räumliche Auflösung, kann über die Zeit beobachtet werden, um die Blutperfusion von Gewebe qualitativ abzuschätzen. Eine Quantifizierung der Perfusion ist bisher nicht möglich [Wil2004].

Neben anatomischen Strukturen können mit der Magnetresonanztomographie auch funktionelle Gewebeparameter wie z.B. die Perfusion qualitativ und quantitativ ermittelt

werden. Die Arterial Spin-Labeling Technik, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde, benutzt endogene Tracer, d.h. das arterielle Blut, um die Perfusion qualitativ und quantitativ zu bestimmen. Andere Methoden verwenden exogene paramagnetische Kontrastmittel, die intravenös verabreicht werden.

In der dynamischen  $T_2^*$ -gewichteten Magnetresonanztomographie [Rem1994] erfolgt die Bestimmung der Gewebepfusion durch die Detektierung der zeitlichen Änderung des Gewebesignals nach Gabe eines intravaskulären paramagnetischen Kontrastmittels (z.B. Gd-DTPA). Die paramagnetische Substanz erzeugt eine drastische Herabsetzung der  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten. Die dadurch beschleunigte Relaxation der Transversalmagnetisierung verursacht den für die  $T_2^*$ -Dynamik typischen Signalabfall beim Durchgang des Kontrastmittelbolus. Das paramagnetische Kontrastmittel wird nach Aufnahme mehrerer Präkontrastmittelbilder intravenös als Bolus appliziert. Der erste Durchgang, der „first pass“ des Kontrastmittelbolus, wird mit hoher zeitlicher Auflösung in verschiedenen Schichten des zu untersuchenden Organs aufgenommen und durch Entfalten des Signalverlaufs mit einer Referenzkurve, der sogenannten arteriellen Inputfunktion (AIF), kann die Perfusion quantifiziert werden. Die Bildakquisition erfolgt dabei mit Hilfe von schnellen  $T_2^*$ -gewichteten Sequenzen. Üblicherweise werden für Untersuchungen des Gehirns dazu Echo-Planare Bildgebungstechniken (EPI) mit Zeitauflösungen im 100 Millisekundenbereich und schneller verwendet. Prinzipiell sind aber auch andere schnelle  $T_2^*$ -gewichtete Sequenztechniken wie z.B. Fast-low-angle-shot-Sequenzen (FLASH) [Haa1986] möglich, die bei ausreichender Zeitauflösung allerdings nur wenige Schichten gleichzeitig aufnehmen können, so dass eine Raumforderung nicht komplett abgedeckt werden kann.



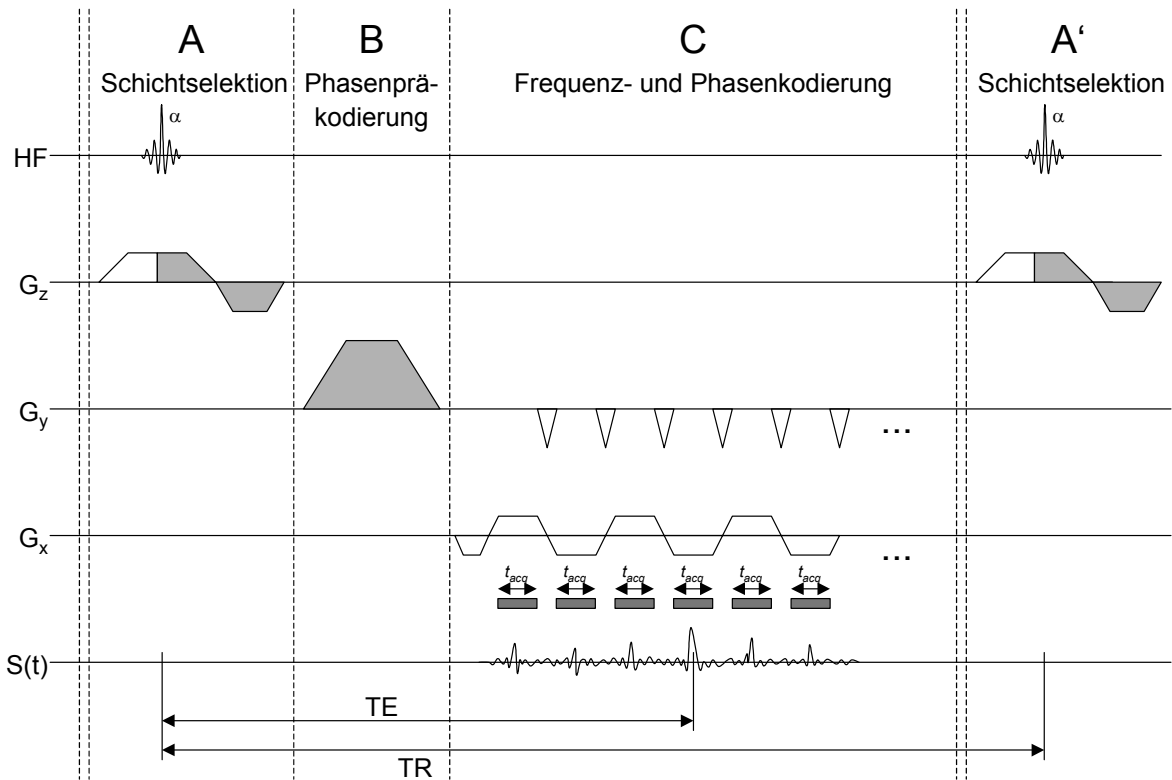
## 4. Material und Methoden

### 4.1 Auslesetechniken

Für Perfusionsmessungen mittels Arterial Spin-Labeling Technik werden in dieser Arbeit zwei unterschiedliche Auslesetechniken zur Detektierung des Perfusionssignals verwendet. Die Echo Planar Imaging-Auslese (EPI), eine Multi-Gradienten-Echo Technik, wird nur für Messungen der Perfusion im Gehirn eingesetzt. Sie hat den Vorteil einer schnellen Signalauslese bei gutem Signal-zu-Rausch Verhältnis. Die sogenannte trueFISP-Auslese (Fast Imaging with Steady State Precession), eine Single-Gradienten-Echo Technik, wird als Auslesetechnik sowohl für Messungen am Perfusionsphantom als auch am Kopf verwendet. Sie hat gegenüber der Echo Planar Imaging-Auslese den Vorteil geringerer Suszeptibilitätsartefakte.

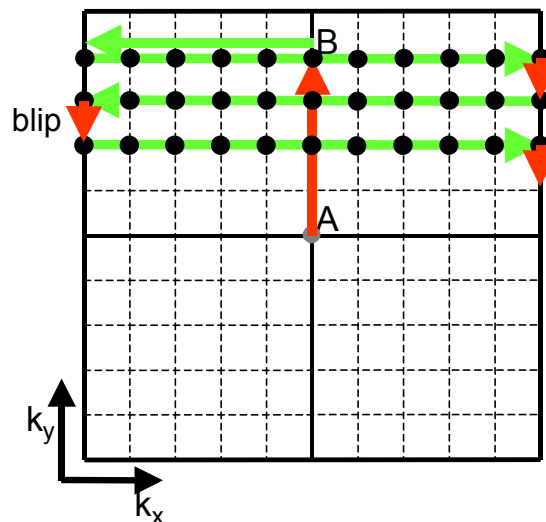
#### 4.1.1 Echo Planar Imaging (EPI)

Mit der Echo Planar Imaging Technik (EPI-Technik) [Man1977] wird nach einem einzigen  $90^\circ$ -HF-Anregungspuls der gesamte k-Raum ausgelesen. Hierbei werden während des  $T_2^*$ -Zerfalls der Transversalmagnetisierung Gradienten-Echos (GE) aufgenommen. Abbildung (4.1) zeigt das Sequenzschema einer typischen EPI-Sequenz. Nach dem schichtselektiven  $90^\circ$ -HF-Puls sorgt ein starker Phasenkodiergradient dafür, dass im k-Raum eine weit außen liegende Position angefahren wird. Nach jeder k-Raum-Zeilenauslese wird mittels Schaltung eines kurzen Gradienten, einem sogenannten „blip“, die Phasenkodierung auf die nächste Zeile positioniert.



**Abb. 4.1:** Sequenzschema einer GE-EPI-Sequenz. Nach der Schichtselektion ( $G_z$ ) und dem  $90^\circ$ -HF-Anregungspuls (A) erfolgt eine Phasenpräkodierung (B), mit der der äußere Rand des abzutastenden  $k$ -Raums angefahren wird. Nach dem Anlegen eines Dephasiergradienten (C) in Readout-Richtung ( $G_x$ ) wird die erste  $k$ -Raumzeile abgetastet. Der „blip“, ein kurzer Gradient in Phasenkodierrichtung ( $G_y$ ), erhöht die Phasenkodierung um eine  $k$ -Raumzeile, die nun in entgegengesetzter Richtung ausgelesen wird. Dieser Vorgang wiederholt sich, bis alle  $k$ -Raumzeilen abgetastet wurden. Die Echozeit (TE) ist definiert als die Zeitspanne von dem Senden des Anregungspulses bis zur Auslese der mittleren  $k$ -Raumzeile [nach Gün1999].

In Abbildung (4.2) ist die Abfolge der  $k$ -Raum-Auslese dargestellt. Sie beginnt am Rand des abzutastenden  $k$ -Raums und nimmt dann eine frequenzkodierte Zeile auf. Der „blip“ führt zu einem Sprung zur nächsten Phasenkodierzeile. Die Ausleserichtung in einer  $k$ -Raum Zeile ist nun umgekehrt, deshalb müssen die Daten dieser geradzahligen Zeilen zeitinvertiert in die entsprechende  $k$ -Raum-Zeile einsortiert werden.



**Abb. 4.2:** Schematische Darstellung der Abtastung des  $k$ -Raums bei Verwendung der EPI-Auslese. Die  $k_x$ -Achse entspricht der Frequenzkodierrichtung und die  $k_y$ -Achse der Phasenkodierrichtung. Die Buchstaben kennzeichnen die Position im  $k$ -Raum nach Ablauf der Gradientenschaltungen, wie sie in Abb. (4.1) dargestellt sind [nach Gün1999].

Mit EPI-Sequenzen ist es möglich, den notwendigen k-Raum zur Rekonstruktion des Bildes innerhalb von etwa 100 Millisekunden abzutasten. Allerdings ist diese Aufnahmetechnik sehr anfällig für verschiedene Arten von Artefakten. Mit Artefakten bezeichnet man Störungen der Bildinformation, die durch den gesamten Aufnahmeprozess entstehen. Mit der EPI-Technik entstehen hauptsächlich sogenannte Suszeptibilitätsartefakte und N/2-Geister:

- Die EPI-Technik ist sehr anfällig für lokale Magnetfeldschwankungen, die durch Inhomogenitäten des  $B_0$ -Feldes und in Bereichen der Messprobe mit großen magnetischen Suszeptibilitätsgradienten verursacht werden. Diese sind hauptsächlich an Gewebe-Luft- bzw. Gewebe-Knochen-Übergängen zu finden.

Da die Bandbreite in Phasenkodierrichtung um die Anzahl der k-Raumzeilen geringer ist als die Auslesebandbreite, treten Suszeptibilitätsartefakte hauptsächlich nur in Phasenkodierrichtung auf. Die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten ändern die eigentliche Phase, die den Spins durch das Schalten der Phasenkodiergradienten aufgeprägt werden. Dadurch werden die Signale der Spins in eine falsche k-Raum Zeile einsortiert. Dies äußert sich in geometrischen Verzeichnungen der Objekte.

- Des weiteren befinden sich - durch technische Gründe (Instabilitäten des Tomographen, Fehlsynchronisationen durch den Analog-Digital-Konverter) oder physikalische Effekte (Suszeptibilitätsschwankungen, Außerresonanzen höherer Ordnung durch Inhomogenitäten des Grundmagnetfeldes) bedingt - die Gradienten-Echos nicht immer in der Mitte der Auslesezeile. Hinzu kommt, dass die  $T_2^*$ -

Relaxation in den k-Raumzeilen in unterschiedlichen Richtungen erfolgt. Dadurch entstehen Artefakte, die als N/2-Geister bezeichnet werden, da die Modulation von geradzahlgiger Zeile zu ungeradzahlgiger Zeile im k-Raum einer Verschiebung im Bildraum entspricht, die gerade die Hälfte der Bildgröße beträgt. Bei entsprechender Ausdehnung des aufgenommenen Objektes kommt es zur Überlagerung dieser Geisterbilder mit der eigentlichen Information.

Auf Grund dieser Limitationen ist die EPI-Technik nicht im Abdomen und im Thorax verwendbar, da dort große magnetische Suszeptibilitätsgradienten an Luft-Gewebe-Übergängen vorzufinden sind. Des weiteren erhält man wegen der hohen Echo-Zeiten der EPI-Auslese in Körpergewebe mit geringen  $T_2^*$ -Zeiten ein schlechtes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Aus diesen Gründen bleibt ihr Einsatzgebiet hauptsächlich auf das Gehirn beschränkt.

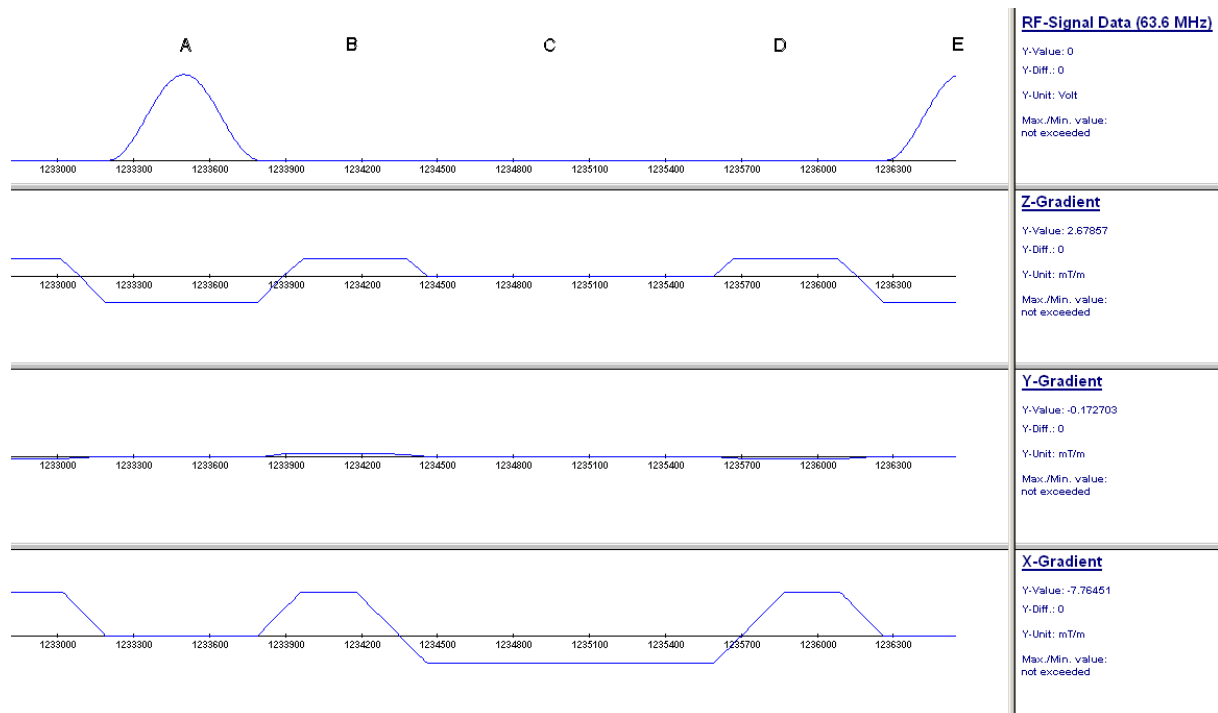
Die schnelle Bildauslese im EPI-Verfahren erfordert hohe Schaltraten der Gradienten, die von der Hardware des Tomographen realisiert werden muss. Deswegen wird diese Technik erst seit Mitte der 90er Jahre auf klinischen MR-Tomographen eingesetzt. Für weitergehende Ausführungen der EPI-Technik sei auf das Buch von Schmitt, Stehling und Turner [Sch1998] verwiesen.

#### 4.1.2 Fast Imaging with Steady State Precession (trueFISP)

In der trueFISP-Auslese, die eine sogenannte *balanced* steady-state free precession-Technik benutzt [Opp1986], werden alle in einem TR-Intervall angelegten Gradienten durch das Anlegen von Gradienten mit entgegengesetzter Polarität kompensiert. Dies ist im Gegensatz zur FLASH-Technik, die zur Gruppe der *non-balanced* steady-state free precession Auslesetechniken gehört, nicht der Fall.

In Abbildung (4.3) wird der Ablauf der trueFISP-Sequenz innerhalb eines TR-Intervalls beschrieben. Der Anregungspuls (A) zu Beginn des TR-Intervalls kippt die Longitudinalmagnetisierung um den Winkel  $\alpha/2$  zur z-Achse. Der Schichtselektionsgradient (B) wird nun, nach der Applikation des Anregungspulses, mit entgegengesetztem Vorzeichen geschaltet, um die Magnetisierung zu refokussieren.





**Abb. 4.3:** Ablauf eines TR-Intervalls innerhalb der trueFISP-Auslesetechnik. Der  $\alpha$ -HF-Puls (A) kippt einen Teil der Magnetisierung in die transversale Ebene. Der Schichtselektionsgradient (z-Gradient) wird wieder vollständig kompensiert (B), ebenso der Phasenkodiergradient (y-Gradient) (D). Die Frequenzkodierung (x-Gradient) dephasiert die transversale Magnetisierung (B) und erzeugt ein Gradienten-Echo (C), das ausgelesen wird. Der x-Gradient wird schließlich ebenfalls vollständig kompensiert (D). Zu Beginn des darauffolgenden TR-Intervalls (E) wird ein neuer  $\alpha$ -HF-Puls gesendet. Die Netto-Transversalmagnetisierung ist zu Beginn und am Ende eines TR-Intervalls, abgesehen von vernachlässigbaren Relaxationseffekten, gleich.

Der (o.B.d.A.) positive Teil des Auslesegradienten (B) veranlasst eine Dephasierung der vorher ausgerichteten Magnetisierung. Diese Dephasierung wird durch das Schalten eines negativen Auslesegradienten kompensiert und, abgesehen von Magnetfeldinhomogenitäten, wird die Magnetisierung zu dem Zeitpunkt TE rephasiert. Es entsteht ein Gradienten-Echo (C). Bis zu diesem Zeitpunkt besteht kein Unterschied zwischen einer trueFISP- (*balanced steady-state free precession*) und einer FLASH- (*non-balanced steady-state free precession*) Auslese, bei der nach dem Echo die Magnetisierung durch den Auslesegradienten dephasiert wird. Bei der trueFISP-Auslese wird durch Schalten eines positiven Auslesegradienten (D) die Magnetisierung wiederum refokussiert, so dass ein vollständiger, einzelner Magnetisierungsvektor entsteht. Ganz im Gegensatz zu der FLASH-Auslese, wo der Auslesegradient nicht kompensiert wird, so dass sich die Transversalmagnetisierung auffächert, d.h. sie wird „gespoilt“. Dies ist der Hauptunterschied zwischen der trueFISP- und FLASH-Auslese: Die Netto-Transversalmagnetisierung nach einem TR-Intervall ist für die

FLASH-Auslese null, währenddessen sie für die trueFISP-Auslese am Ende des TR-Intervalls den gleichen Wert annimmt, der nach der Applikation des  $\alpha$ -HF-Pulses entstand. Strenggenommen sind sie nicht identisch, da  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationseffekte den Betrag der Magnetisierung während eines TR-Intervalls verändern, diese Effekte sind jedoch bei kurzen TR-Zeiten vernachlässigbar.

Die trueFISP-Auslese zeigt einen relativ komplizierten Kontrast, der aus sowohl  $T_1$ - als auch  $T_2$ -gewichteten Beiträgen besteht. Das Gleichgewichtssignal  $M_{ss}$  ist eine Funktion von  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $TR$  und dem Flip-Winkel  $\alpha$ :

$$M_{ss} = M_0 \frac{\sqrt{E_2(1-E_1)} \sin \alpha}{1 - (E_1 - E_2) \cos \alpha - E_1 E_2} \quad (4.1)$$

mit  $E_{1,2} = \exp(-TR/T_{1,2})$  und der Protonendichte  $M_0$ .

Gleichung (4.1) beschreibt das Signal im Gleichgewichtszustand der Magnetisierung, der etwa nach  $5T_1/TR$   $\alpha$ -HF-Pulse erreicht wird. In diesem Zustand hat der Magnetisierungsvektor nach jedem TR-Intervall den gleichen Betrag. In dem Übergangsbereich vor Erreichen des Gleichgewichtszustandes fluktuiert hingegen die Transversalmagnetisierung. Beginnt in diesem Bereich die Aufnahme der zentralen k-Raum Zeilen, die letztendlich den Kontrast bestimmen, erhält man massive Artefakte in den aufgenommenen MR-Bildern. Um den Gleichgewichtszustand nach wenigen TR-Intervallen zu erreichen und Artefakte zu verhindern, wird zu Beginn der trueFISP-Auslese ein  $\alpha/2$ -HF-Puls gesendet. Dieser klappt den Magnetisierungsvektor in die Nähe der Position, in der sich der Magnetisierungsvektor im Gleichgewichtszustand befindet, womit dieser nach wenigen TR-Intervallen erreicht werden kann. Nach der Zeitspanne  $TR/2$ , in der keine Auslese stattfindet, beginnen die oben beschriebenen Ausleseintervalle mit jeweils einem  $\alpha$ -HF-Puls. Die trueFISP-Auslesetechnik bietet bei schneller Auslesegeschwindigkeit ein hohes Signal-zu-Rausch Verhältnis und auf Grund einer geringen TR-Zeit ( $<5ms$ ) kaum Suszeptibilitätsartefakte. Allerdings unterliegen die mit dieser Auslese gewonnenen Bilder einem komplizierten Mischkontrast, der sich von den in der klinischen Routine verwendeten  $T_1$ - bzw.  $T_2$ -gewichteten Bildkontrasten unterscheidet. Des weiteren muss das problematische Signalverhalten des Übergangsbereichs in den Gleichgewichtszustand der Magnetisierung beachtet werden [Sch2003].

## 4.2 Arterial Spin-Labeling

Die Gewebeperfusion stellt einen wichtiger physiologischer Parameter dar, der Aussagen über die Vitalität des Gewebes zulässt. Anfang der 90er Jahre wurde eine nichtinvasive Technik zur Perfusionsbestimmung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie eingeführt, die Blutbolusmarkierungs- oder Arterial Spin-Labeling Technik [Det1992]. Diese Technik erfordert keine Kontrastmittelgabe, da die spinmarkierten Wasserprotonen des arteriellen Blutes selbst als frei diffundierendes, intrinsisches Kontrastmittel für die Messung der Perfusion dienen.

### 4.2.1 Prinzip der Arterial Spin-Labeling Technik

Vor der Durchführung der Messungen werden zunächst die Ausleseschicht und ein Invertierungs- bzw. Markierungsbereich festgelegt, wobei die Ausleseschicht die Region darstellt, in der die Perfusion des untersuchten Organs bestimmt werden soll. Bei der Untersuchung des Gehirns liegt der Invertierungsbereich bezogen auf die hirnversorgenden Gefäße stromaufwärts in einem definierten Abstand zu der Ausleseschicht.

Arteriell Blut wird im Invertierungsbereich durch Inversion der Wasserprotonen-Spins magnetisch markiert. Nach der sogenannten Ankunftszeit  $\Delta t$ , d.h. der Zeitversatz des markierten Bolus zwischen Inversionsschicht und Auslesevoxel, tritt es auf Grund der Perfusion des Gewebes in die Voxel der Ausleseschicht ein.

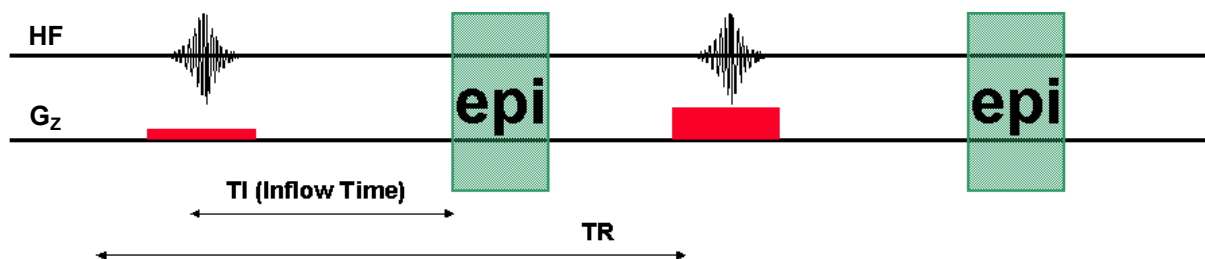
Grundsätzlich werden zwei Methoden des Arterial Spin-Labeling (ASL) unterschieden: Die kontinuierliche ASL (continuous ASL, CASL) und die gepulste ASL (pulsed ASL, PASL) [Bar2001]. Die CASL markiert den durch die Markierungsschicht fließenden Blutbolus typischerweise für einen Zeitraum von 3 - 4 Sekunden. Dieser ersetzt in der Folge das unmarkierte Blut in der Ausleseschicht. Allerdings zerfällt die Markierung mit der Zeit der Longitudinalrelaxation  $T_1$ , so dass sich in der Ausleseschicht ein Gleichgewichtszustand ausbildet. Das Signal des Gleichgewichtszustandes ist von der lokalen Perfusion und der arteriellen Transitzeit abhängig.

### 4.2.2 Pulsed Arterial Spin-Labeling (PASL)

Die PASL, die in dieser Arbeit ausschließlich verwendet wurde, markiert den Blutbolus mit einem kurzen, etwa 10 ms dauernden  $180^\circ$ -HF-Inversionspuls.

Bei der PASL wird bei der anschließenden Auslese nach der Inflow-time  $TI$  sowohl das Signal des markierten Blutbolus, als auch das Signal des in der Ausleseschicht liegenden stationären Gewebes erfasst. Um das eingeflossene markierte Blut isoliert zu erfassen, muss für eine Differenzbildung eine weitere Messung mit den gleichen Aufnahmeparametern, allerdings ohne Markierung des Blutbolus erfolgen. Die Differenz der markierten Aufnahme und der Kontrollaufnahme gibt nun das Signal des in die Ausleseschicht perfundierten Blutbolus wieder.

Durch Variation der Inflow-time  $TI$  ist es möglich, verschiedene Phasen des Einstromvorgangs des markierten Blutbolus in das Kapillarbett zu beobachten. Ist die Zeit  $TI$  jedoch zu kurz gewählt, kann der Bolus noch nicht in das Gefäßsystem eindringen. Bei zu langem  $TI$  ist auf Grund der longitudinalen Relaxation der markierten Wasserprotonen nur noch ein schwaches Differenzsignal zu beobachten. Die longitudinalen Relaxationszeit  $T_1$  für arterielles Blut beträgt bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla etwa 1100 ms bis 1300 ms [Gün1999].



**Abb. 4.4:** Schematischer Ablauf einer gepulsten Arterial Spin-Labeling Sequenz: Nach der globalen Markierung der Spins erfolgt nach der Inflow-Time  $TI$  die Signaldetektion (in diesem Beispiel durch eine EPI-Technik). Während der Zeit  $TI$  sind die markierten Blutspins in das Kapillarbett der Ausleseschicht geflossen. Am Ende der Repetitionszeit  $TR$  sind idealerweise die markierten Spins wieder aus der Ausleseschicht herausgeflossen. Es beginnt die Kontrollaufnahme, in der nur die Spins des stationären Gewebes in der Ausleseschicht invertiert werden. Dieses Signal wird wiederum nach der Zeit  $TI$  detektiert. Das Differenzsignal der beiden Aufnahmen ist bereits perfusionsgewichtet.

Die Signalintensität des Differenzbildes, also das perfusionsgewichtete Signal, entspricht in etwa nur 1% des Signals der Kontrollaufnahme bei der PASL Methode. Somit ist es wichtig, genaue Kontroll- und Markierungsaufnahmen bei hohem Signal-zu-Rausch Verhältnis zu

gewinnen. Um dies zu erreichen, werden in der Regel etwa 50 Messungen durchgeführt und gemittelt. Dies führt insgesamt zu einer Messzeit von mehreren Minuten.

### 4.2.3 Magnetisierungs-Transfer-Effekt

Ein grundsätzliches Problem bei der oben beschriebenen Positionierung der Markierungsschicht stellt der sogenannte Magnetisierungs-Transfer-Effekt (MT-Effekt) dar [McL1997]. Obwohl der Abstand zwischen Markierungs- und Ausleseschicht beispielsweise bei der später noch ausführlicher erläuterten EPISTAR-Technik 10 mm beträgt, können bei der Markierung des Blutbolus durch diesen Effekt auch in der Ausleseschicht Wasserprotonen angeregt werden. Dies führt zu Fehlern im Differenzbild, die die Perfusionswerte verfälschen können.

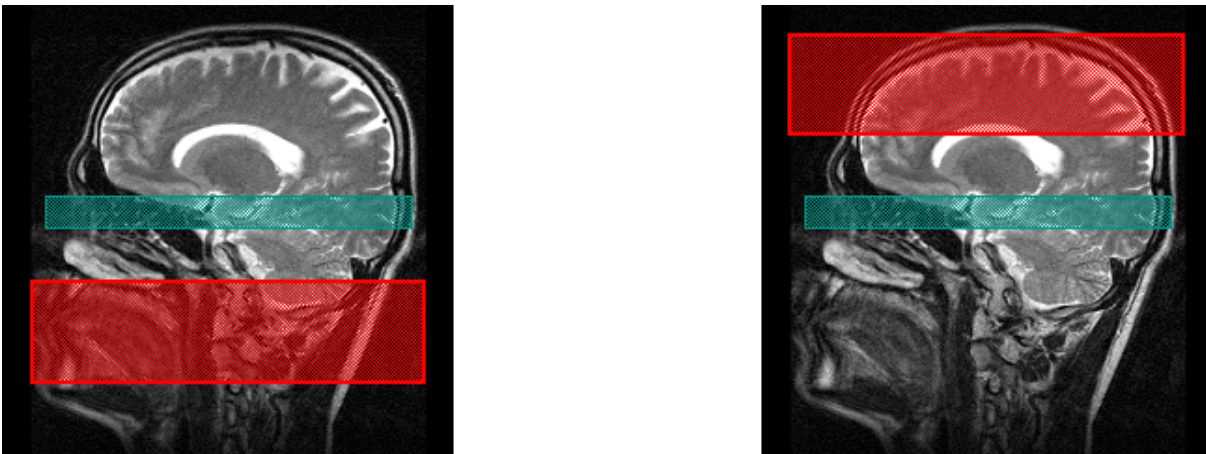
Der MT-Effekt entsteht durch die Protonen der fest gebundenen Proteinmoleküle, die eine wesentlich größere spektrale Breite der Resonanzfrequenz besitzen als Wasserprotonen. Durch Schalten des Schichtselektionsgradienten während des Sendens des Markierungspulses wird die Resonanzfrequenz der Wasserprotonen abhängig von ihrem Ort so verändert, dass nur die Protonen in der festgelegten Invertierungsschicht angeregt werden. Dies gilt jedoch nur für die Resonanzfrequenz der freien Wasserprotonen, die gebundenen Protonen werden aufgrund ihrer größeren spektralen Breite in einer breiteren Schicht invertiert, die bis in die Ausleseschicht hineinragen kann. Die gebundenen Protonen besitzen eine sehr kurze  $T_2$ -Relaxationszeit ( $<1\text{ms}$ ) und liefern somit kein zusätzliches Signal bei der Signalauslese. Allerdings geben sie einen Teil ihrer Magnetisierung an freie Wasserprotonen mit einer längeren Relaxationszeit ab. Dies hat zur Folge, dass auch außerhalb der Invertierungsschicht Spins markiert werden. Werden auf diese Weise auch Spins in der Ausleseschicht markiert, so wird dieses zusätzliche Signal durch die Differenzbildung mit dem Kontrollbild nicht subtrahiert, was eine Überbestimmung der Gewebepерfusion zur Folge hat.

Es gibt mehrere Ansätze, diesen Fehler zu minimieren, so beispielsweise die EPISTAR-Technik (echo planar imaging and signal targeting with alternating radiofrequency), die PICORE-Technik (proximal inversion with a control for off-resonance effects) sowie die FAIR-Technik (flow-sensitive alternating inversion recovery).

### 4.2.4 EPISTAR-Technik

Die EPISTAR-Technik [Ede1994] verwendet zur Markierung des Blutbolus einen  $180^\circ$ -HF-Puls und zur Detektierung des Signals eine schnelle EPI-Auslese. Die Invertierungsschicht hat typischerweise eine Dicke von 100 mm und einen Abstand von 10 mm zur Ausleseschicht (Abb. 4.5).

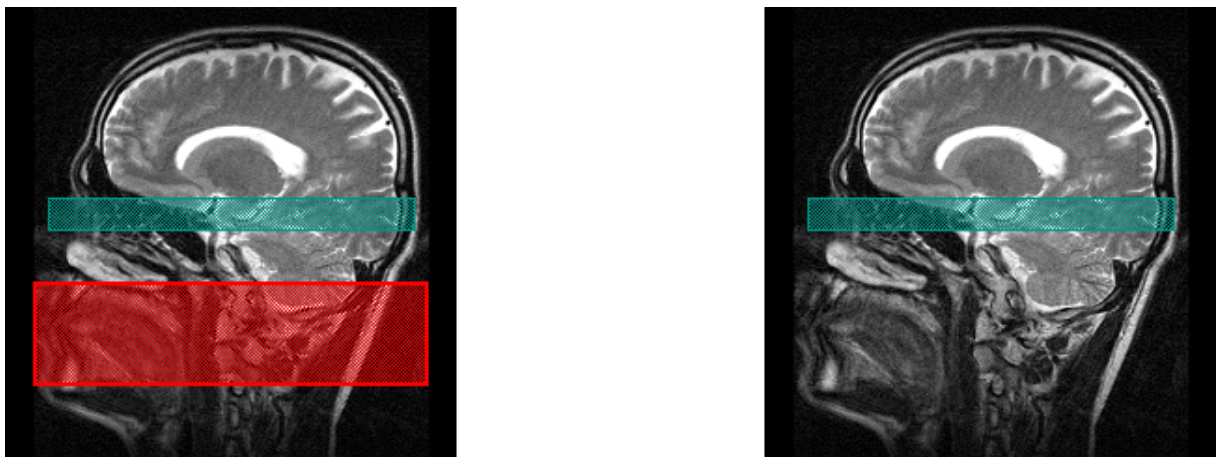
Um den oben beschriebenen MT-Effekt zu reduzieren, wird vor der Kontrollaufnahme ebenfalls ein  $180^\circ$ -HF-Puls gesendet, jedoch ist seine Lage im Vergleich zur Markierungsaufnahme an der Ausleseschicht stromabwärts gespiegelt. Unter Verwendung der identischen Sequenz-Parameter, die bei der Markierungsaufnahme benutzt werden, wird das Kontrollbild akquiriert. Mit dieser Markierungsanordnung erwartet man näherungsweise eine Kompensierung des MT-Effekts, da sich die verfälschenden Signale in der Ausleseschicht subtrahieren. Bei Verwendung der EPISTAR-Technik erscheint venöses Blut im Differenzbild dunkel. Der Vorteil dieser Technik liegt in der Möglichkeit, die Lage der Markierungsschicht zur Ausleseschicht frei wählen zu können.



**Abb. 4.5:** EPISTAR-Markierungstechnik. Die Markierung des Blutbolus erfolgt durch einen  $180^\circ$ -HF-Inversionspuls (rot), dessen Lage stromaufwärts (caudal) zur Ausleseschicht (grün) liegt. Nach der Zeit  $T_I$  wird das Signal mit einer EPI-Technik ausgelesen. Um den Magnetisierungs-Transfer-Effekt zu reduzieren, wird vor der Kontrollaufnahme ebenfalls ein  $180^\circ$ -HF-Puls gesendet, jedoch ist seine Lage im Vergleich zur Markierungsaufnahme an der Ausleseschicht stromabwärts gespiegelt. Venöses Blut wird bei dieser Markierungstechnik nicht dargestellt.

### 4.2.5 PICORE-Technik

Die PICORE-Technik (Abb. 4.6) ist eine Modifikation der EPISTAR-Technik [Won1997]. Bei dieser wird der Invertierungsbereich in der Kontrollaufnahme durch einen  $180^\circ$ -HF-Puls mit Frequenzverschiebung ersetzt, des weiteren wird der Kontrollpuls ohne Gradientenschaltung gesendet. Dadurch wird ebenfalls näherungsweise eine Kompensation des MT-Effekts erreicht. Die PICORE-Technik bietet ähnlich der EPISTAR-Technik den Vorteil, die Markierungsschicht frei und unabhängig von der Ausleseschicht zu wählen. Venöses Blut wird - wie bei Verwendung der EPISTAR-Technik - nicht markiert und liefert kein Bildsignal.



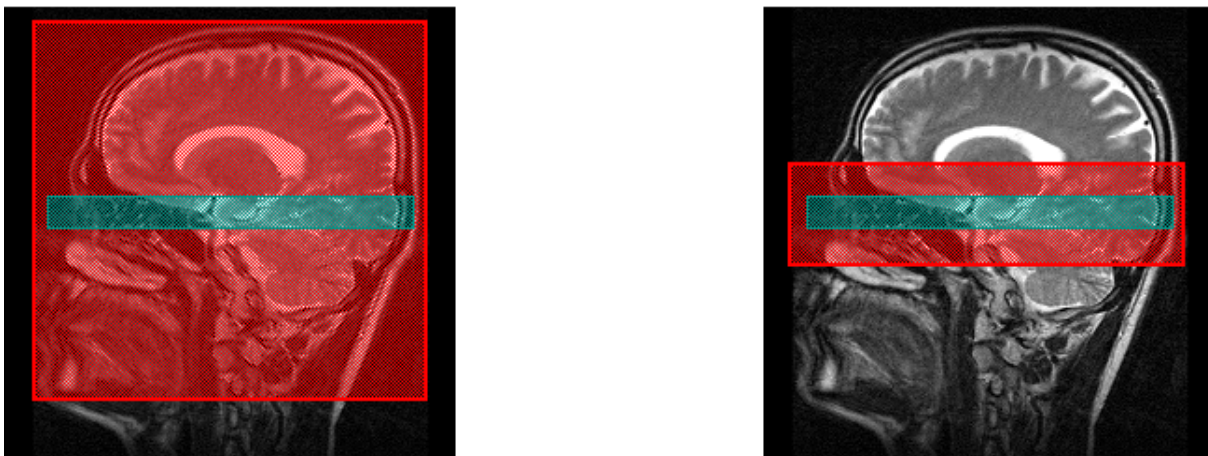
**Abb. 4.6:** PICORE-Markierungstechnik. Ähnlich der EPISTAR-Technik erfolgt die Markierung des Blutbolus durch einen  $180^\circ$ -Inversionspuls (rot), dessen Lage stromaufwärts zur Ausleseschicht liegt. Nach der Zeit  $TI$  wird das Signal in der Ausleseschicht (grün) detektiert. Für die Kontrollaufnahme wird der gleiche Puls verwendet, aber ohne die Schaltung von Schichtselektionsgradienten. Des weiteren wird der Frequenz des Kontrollpulses eine Frequenzverschiebung auferlegt. Somit lässt sich eine Kompensation des MT-Effektes erzielen, da die Protonen der fest gebundenen Proteinmoleküle angeregt werden, jedoch nicht die der Wassermoleküle.

### 4.2.6 FAIR-Technik

Bei der FAIR-Technik [Kim1995] ist die Ausdehnung der Markierungsschicht während der Markierungsaufnahme nur durch die Geometrie der Sendespule beschränkt, das heißt sämtliche im Sichtfeld (field-of-view, FOV) liegende Spins werden durch einen globalen  $180^\circ$ -HF-Puls invertiert (globale Inversion), und nach der Inflow-time  $TI$  wird das Markierungsbild akquiriert. Anschließend werden vor Beginn der Kontrollaufnahme nur die



Spins der Ausleseschicht durch einen selektiven  $180^\circ$ -HF-Puls invertiert (selektive Inversion). Nach der Inflow-time  $TI$  wird schließlich das Signal ausgelesen. Üblicherweise wird die Ausdehnung des Invertierungsbereiches doppelt so groß wie die des Auslesebereiches gewählt. Somit bleibt gewährleistet, dass selbst bei einem schlechten Schichtprofil des selektiven Invertierungspulses sämtliche in der Ausleseschicht liegende Spins vollständig invertiert werden. Die Differenz beider Aufnahmen der Ausleseschicht enthält nur das Signal des markierten Blutbolus, man erhält somit ein perfusionsgewichtetes Differenzbild. Sowohl das Gewebesignal als auch das zusätzliche Signal des MT-Effektes werden eliminiert (Abb. 4.7). Allerdings erscheint bei der FAIR-Technik venöses Blut im Differenzbild signalreich und kann nicht von arteriellem Blut unterschieden werden.



**Abb. 4.7:** FAIR-Markierungstechnik. Im Gegensatz zur PICORE-Technik werden bei der Markierungsaufnahme alle Protonenspins im Volumen invertiert (rot). Nach der Zeit  $TI$ , in der die markierten Spins in das Kapillarbett fließen, wird das Signal in der Ausleseschicht (grün) detektiert. Die Kontrollaufnahme erfolgt nach der Invertierung der Ausleseschicht, so dass bei der Differenzbildung beider Aufnahmen das Signal des stationären Gewebes herausfällt. Die Inversionsschicht der Kontrollaufnahme (rot) wird in der Regel doppelt so groß wie die Ausleseschicht (grün) gewählt, um ein homogenes Inversionsprofil zu gewährleisten. Die FAIR-Markierungstechnik stellt nicht nur arterielles, sondern auch venöses Blut dar.



### 4.3 Modelle zur Quantifizierung der Perfusion

Das durch die oben beschriebenen Techniken ermittelte Differenzbild, das direkt mit der Standard-Software eines kommerziellen MR-Tomographen erzeugt werden kann, gibt die relative Perfusion des untersuchten Gewebes wieder. Bei festen Sequenzparametern steigt die Intensität des Differenzbildes  $\Delta M(t)$  linear mit dem relativen Perfusionswert.

#### 4.3.1 $T_1$ -Methode

Einen Ansatz zur absoluten Quantifizierung bietet die sogenannte  $T_1$ -Methode [Det1992]. Gewebe, das von vollständig relaxiertem Blut nach selektiver Invertierung perfundiert wird, zeigt eine verkürzte  $T_1$ -Relaxation im Vergleich zu Gewebe nach globaler Invertierung, das von invertierten Blutspins durchströmt wird. Aus der Differenz der beiden unterschiedlichen  $T_1$ -Relaxationszeiten kann die absolute Perfusion bestimmt werden.

Detre et al. modifizierten 1992 die Blochgleichung (2.15) für die Longitudinalmagnetisierung, in dem sie zwei Terme hinzufügten, die das Ein- bzw. Ausströmen von Blut berücksichtigen:

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = \frac{M_0 - M_z(t)}{T_1} + f \cdot M_a(t) - \frac{f}{\lambda} \cdot M_z(t), \quad (4.2)$$

mit der Magnetisierung des arteriellen Blutes  $M_a(t)$ , der Magnetisierung des Gewebes  $M_z(t)$  und der Gleichgewichtsmagnetisierung von arteriellen Blut  $M_0$ .  $f$  gibt den absoluten Wert der Perfusion wieder und  $\lambda$  ist der Blut-Gewebe-Koeffizient (s.u.).

Wird nun als Anfangsbedingung angenommen, dass die Magnetisierung des arteriellen Blutes vollständig invertiert ist ( $M_a(t) = -M_0$ ), erhält man nach Lösen der Differentialgleichung (4.2) folgende Gleichung mit der sich die absolute Perfusion bestimmen lässt [Bel1998]:

$$f = \lambda \cdot \left[ \frac{T_1}{T_b} \cdot \left( \frac{1}{T_{1,app}} - \frac{1}{T_1} \right) \right]. \quad (4.3)$$

Hierbei müssen folgende  $T_1$ -Relaxationszeiten zur Berechnung von  $f$  bestimmt werden:

- $T_1$ : Transversale Relaxationszeit des perfundierten Gewebes beim Einfließen von invertierten Blutspins nach **globaler** Inversion.
- $T_{1,app}$ : Transversale Relaxationszeit des perfundierten Gewebes beim Einfließen von **nicht**-invertierten Blutspins nach **selektiver** Inversion.
- $T_b$ : Transversale Relaxationszeit von arteriellem Blut.

Der Wert der  $T_1$ - bzw.  $T_{1,app}$ -Relaxationszeit für graue Hirnsubstanz unterscheidet sich nur um circa 1%. Deshalb ist eine präzise und zeitaufwändige Bestimmung der unterschiedlichen Relaxationsraten erforderlich, um eine hohe Quantifizierungspräzision zu erreichen.

Die Ankunftszeit  $\Delta t$  im Gehirn beträgt etwa 400 ms bis 700 ms, d.h. der Blutbolus tritt erst nach dieser Zeit in die Auslesevoxel ein [Gün2001]. Das Problem bei Verwendung der  $T_1$ -Methode ist, dass die Messdaten zur Bestimmung der  $T_1$ -Zeit des Gewebes nach globaler Invertierung bis zu diesem Zeitpunkt  $\Delta t$  nicht verwendbar sind. Da vor allem jene Messpunkte, die kurze Zeit nach der Inversion bestimmt wurden, für eine präzise Bestimmung der  $T_1$ -Zeit notwendig sind, führt die  $T_1$ -Methode im Gehirn nicht zu einer hinreichenden Genauigkeit bei der Perfusionsquantifizierung. Die Domäne dieses Quantifizierungsansatzes liegt eher in der Perfusionsmessung von Organen mit geringer Ankunftszeit  $\Delta t$  wie z.B. dem Myokard.

#### 4.3.2 Allgemeines Kinetisches Modell (general kinetic model)

Ein weiterer Ansatz zur absoluten Quantifizierung der Gewebepfusion wurde von Buxton et al. 1998 mit dem Allgemeinen Kinetischen Modell vorgestellt [Bux1998]. Dieser Quantifizierungsansatz beruht im wesentlichen auf folgenden drei Annahmen:

- der markierte Blutbolus fließt in gleichmäßiger Form (plug-flow) in den Arterien, so dass vor der Ankunftszeit  $\Delta t$  kein Blut die Voxel in der Ausleseschicht erreicht.
- der Blutaustausch zwischen intravaskulärem Raum und Gewebe kann durch ein 1-Kompartiment-Modell beschrieben werden.
- die longitudinale Relaxationszeit der invertierten Spins ändert sich von  $T_{1,Blut}$  zu  $T_{1,Gewebe}$  sobald die Wassermoleküle in das Gewebe perfundiert sind.

Das sogenannte Allgemeine Kinetische Modell beschreibt die Differenzmagnetisierung  $\Delta M(t)$ , die nach der Subtraktion der beiden Arterial Spin-Labeling Aufnahmen das relative Perfusionssignal wiedergibt. Sie kann als der Anteil der Magnetisierung angesehen werden, der durch das arterielle Blut in das Auslesevoxel transportiert wurde. Damit hängt die Größe von  $\Delta M(t)$  von dem arteriellen Zustrom, dem venösen Abfluss und der longitudinalen Relaxation ab. Diese drei Prozesse können durch drei zeitabhängige Funktionen beschrieben werden:

- Der *Zulieferfunktion*  $c(t)$ , die die Konzentration an arterieller Magnetisierung, die zu dem Zeitpunkt  $t$  das Voxel erreicht, angibt.

- Die *Residualfunktion*  $r(t, t')$ , die den Anteil an magnetisch markierten Wassermolekülen wiedergibt, die zu dem Zeitpunkt  $t'$  in dem Voxel ankamen und sich zu dem Zeitpunkt  $t$  immer noch dort befinden.
- Und schließlich die magnetische *Relaxationsfunktion*  $m(t, t')$ , die den zum Zeitpunkt  $t$  noch nicht relaxierten Anteil der Magnetisierung darstellt, die von den zum Zeitpunkt  $t'$  in das Voxel eingeflossenen markierten Wassermolekülen stammt.

Die Differenz der arteriellen Magnetisierung nimmt direkt nach der Inversion den Wert  $2M_{0,b}$  an, wobei  $M_{0,b}$  die Gleichgewichtsmagnetisierung des arteriellen Blutes wiedergibt. Die Menge an Magnetisierung, die in dem Zeitintervall  $t'$  und  $t'+dt$  an ein Voxel geliefert wurde, beträgt  $2M_{0,b}fc(t')$ . Hierbei gibt  $f$  die absolute Perfusion an, die Einheit beträgt  $s^{-1}$  bzw.  $ml(Blut) \cdot s^{-1} \cdot ml^{-1}(Gewebe)$ . Der Anteil dieser Magnetisierung, der zu dem Zeitpunkt  $t$  noch vorhanden ist, beträgt  $r(t-t')m(t-t')$ .

Somit kann das Differenzsignal  $\Delta M(t)$  durch das Allgemeine Kinetische Modell wie folgt beschrieben werden:

$$\Delta M(t) = 2M_{0,b}f \int_0^t c(t')r(t-t')m(t-t')dt'. \quad (4.4)$$

Bei der Bestimmung der Funktionen  $c(t)$ ,  $r(t, t')$  und  $m(t, t')$  müssen die realen Bedingungen, die bei der Anwendung der Arterial Spin-Labeling Technik vorgefunden werden, berücksichtigt werden. Im einzelnen sind dies die Ankunftszeit  $\Delta t$ , d.h. der Zeitversatz des markierten Bolus zwischen Inversionsschicht und Auslesevoxel, der Zerfall der Magnetisierung, der Austausch von Wasser zwischen Blut und Gewebe und schließlich der venöse Abfluss. Das sogenannte Standard Kinetische Modell für Arterial Spin-Labeling, eine Modifikation des Allgemeinen Kinetischen Modells, basiert auf diesen Vorgaben:

Es wird angenommen, dass der markierte Blutbolus als pfropfenförmig beschrieben werden kann (plug-flow). Dies bedeutet, dass vor der Ankunftszeit  $\Delta t$  kein markiertes Blut in der Ausleseschicht ankommt. Zwischen  $t = \Delta t$  und  $t = \Delta t + \tau$  ist das einströmende Blut gleichmäßig markiert und die Magnetisierung zerfällt mit der longitudinalen Relaxationszeit von Blut. Die Boluslänge, d.h. die Dauer des markierten Blutbolus beträgt hier  $\tau$ . Nach  $t > \Delta t + \tau$  fließt kein markiertes Blut mehr in die Ausleseschicht. Es gelten also folgende Annahmen für  $c(t)$ :

$$t < \Delta t \quad c(t) = 0 \quad (4.5)$$

$$\Delta t \leq t \leq \Delta t + \tau \quad c(t) = \exp(-t / T_{1,b}) \quad (4.6)$$

$$t > \Delta t + \tau \quad c(t) = 0 \quad (4.7)$$

Die grundlegende Annahme des 1-Kompartiment-Modells, das die Austauschkinetik zwischen Blut und Gewebe beschreibt, beinhaltet, dass der Wasseraustausch zwischen den Sub-Kompartimenten des Gewebes sehr schnell vonstatten geht. Somit bleiben ihre Konzentrationsverhältnisse konstant, selbst wenn die gesamte Gewebe-Konzentration des Wassers eine Funktion der Zeit darstellt.

Es wird außerdem angenommen, dass das Verhältnis der gesamten Gewebekonzentration  $\Delta M(t)$  zur venösen Konzentration gleich dem Gleichgewichts-Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient  $\lambda$  („equilibrium tissue/blood partition coefficient“) ist. Daraus folgt für die Residualfunktion:

$$r(t) = \exp(-ft / \lambda). \quad (4.8)$$

Vor der Ankunft des markierten Blutbolus in dem Gewebevoxel zerfällt die Magnetisierung mit der longitudinalen Relaxationszeit von Blut,  $T_{1,b}$ . Nach der Ankunft zerfällt das markierte Wasser jedoch mit der Relaxationszeit des Gewebes,  $T_{1,t}$ . Damit ergibt die Relaxationsfunktion:

$$m(t) = \exp(-t / T_{1,t}). \quad (4.9)$$

Mit diesen Annahmen ergeben sich nach dem Lösen des Integrals (4.4) folgende Gleichungen, die das zeitliche Verhalten des Differenzsignals  $\Delta M(t)$  beschreiben:

$$\Delta M(t) = 0 \quad 0 < t < \Delta t \quad (4.10)$$

$$\Delta M(t) = 2M_{0,b}f(t - \Delta t)\exp(-t / T_{1,b})q(t) \quad \Delta t \leq t \leq \Delta t + \tau \quad (4.11)$$

$$\Delta M(t) = 2M_{0,b}f\tau\exp(-t / T_{1,b})q(t) \quad t > \Delta t + \tau \quad (4.12)$$

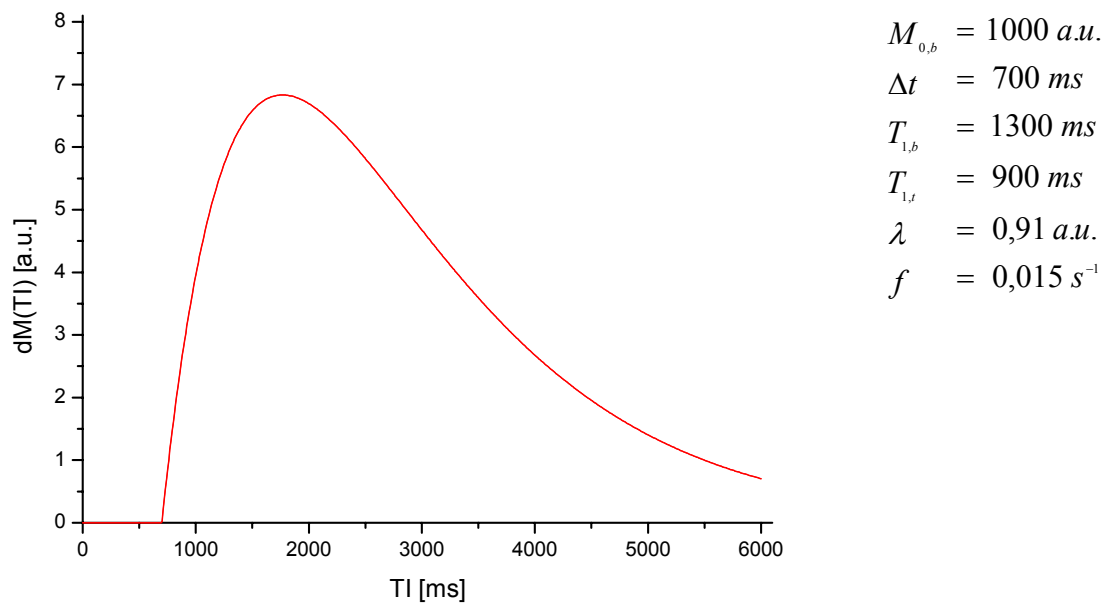
mit dem jeweiligen Korrekturfaktor  $q(t)$ :

$$q(t) = \frac{\exp(kt)[\exp(-k\Delta t) - \exp(-kt)]}{k(t - \Delta t)} \quad \Delta t \leq t \leq \Delta t + \tau \quad (4.13)$$

$$q(t) = \frac{\exp(kt)[\exp(-k\Delta t) - \exp(-k(\tau + \Delta t))]}{k\tau} \quad t > \Delta t + \tau \quad (4.14)$$

mit:

$$k = \frac{1}{T_{1,b}} - \frac{1}{T_{1,t}} - \frac{f}{\lambda}. \quad (4.15)$$



**Abb. 4.8:** Simulation der Gleichungen (4.10) bis (4.11) mit realistischen Parametern, die bei einer Perfusionsmessung im Gehirn vorgefunden werden. Die absolute Perfusion im Gehirn, der CBF, beträgt 90ml (Blut)/min/100ml (Gewebe) (durchschnittlicher CBF der Grauen Substanz). Es wird in dieser Simulation angenommen, dass der Bolus unendlich ist ( $\tau > TI$ ). Es zeigt sich ein großer Nachteil der Arterial Spin-Labeling Technik: Das maximale perfusionsgewichtete Differenzsignal beträgt nur etwa 1% von dem Gleichgewichtssignal  $M_{0,b}$ .

### 4.3.3 Bestimmung der Gleichgewichtsmagnetisierung $M_{0,b}$

Bei der Berechnung der absoluten Perfusion nach Gleichungen (4.11) und (4.12) müssen neben dem eigentlichen Perfusionssignal  $\Delta M(t)$  weitere Parameter berücksichtigt werden, wobei die meisten dieser Werte der Literatur entnommen werden können. Der Parameter  $M_{0,b}$ , der dagegen bei jeder Messung zusätzlich zum Perfusionssignal bestimmt werden muss, stellt die thermische Gleichgewichtsmagnetisierung eines Voxels dar, das vollständig mit arteriellen Blut gefüllt ist. Ein Voxel bezeichnet eine quaderförmige Zelle innerhalb eines Volumens. Das Wort Voxel setzt sich in Analogie zu Pixel aus den Wörtern *Volume* und *Element* zusammen. Es ist möglich mit Hilfe der Magnetresonanztomographie Aufnahmen zu akquirieren, auf denen größere Gefäße mindestens ein Voxel einnehmen. Im menschlichen Gehirn ist dies z.B. im *sinus sagittalis* der Fall. Somit könnte hier direkt  $M_{0,b}$  bestimmt werden. Probleme entstehen allerdings durch die hohen Geschwindigkeiten des Blutes, so dass Flussartefakte auftreten und den Betrag  $M_{0,b}$  verfälschen.

Der Parameter  $M_{0,b}$  kann auch indirekt durch Bestimmung der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  des Gewebes ermittelt werden. Wird die Messung des Parameters  $M_0$  mit den gleichen Ausleseparametern, die bei der Arterial Spin-Labeling Messung verwendet wurden, vorgenommen, so kann in sehr guter Näherung der  $M_0$ -Mittelwert aller Voxel geteilt durch  $\lambda$  als die Gleichgewichtsmagnetisierung von Blut verwendet werden. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass bei Auslese mit einer EPI-Technik das Gleichgewichtssignal  $M_0$  des Gewebes und des Blutes mit unterschiedlichen  $T_2^*$ -Zeiten zerfällt. Dies muss mit Gleichung (4.16) korrigiert werden. Die EPI-Signalgleichung lautet:

$$M(TE) = M_0 \cdot \exp(-TE / T_2^*) \quad (4.16)$$

Es gilt für den Gleichgewichts-Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient  $\lambda$ :

$$\lambda = \frac{M_{0,t}}{M_{0,b}}. \quad (4.17)$$

Aus Gleichungen (4.16) und (4.17) folgt:

$$\lambda = \frac{M_{0,t}}{M_{0,b}} = \frac{M_t(TE) \cdot \exp(TE / T_{2,t}^*)}{M_b(TE) \cdot \exp(TE / T_{2,b}^*)}. \quad (4.18)$$

Aus dieser Gleichung lässt sich die Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{0,b}$  von arteriellen Blut berechnen. Hier zeigt sich eine große Unsicherheit bei der absoluten Perfusionsquantifizierung mittels Arterial Spin-Labeling Technik: Obwohl  $\lambda$  mit großer Genauigkeit für das Gehirn bestimmt werden konnte ( $\lambda = 0,94$ , [Won1998]), sind in der Literatur unterschiedliche Werte für die  $T_2^*$ -Relaxationszeiten von arteriellen Blut und Weißer bzw. Grauer Hirnsubstanz zu finden. Eine exakte  $T_2^*$ -Zeit-Bestimmung der untersuchten Körperregion würde eine Verbesserung der Genauigkeit bei der Perfusionsquantifizierung erlauben, allerdings ist dies mit einem erhöhten Messzeitaufwand verbunden. Des weiteren ist die  $T_2^*$ -Zeit-Bestimmung bei arteriellem Blut mit den gleichen Schwierigkeiten, die auch bei der Bestimmung der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{0,b}$  auftreten, verbunden.

Erfolgt die Signalauslese mit der trueFISP-Technik, so muss eine andere, mathematisch aufwändigere Signalgleichung benutzt werden um die Gleichgewichtsmagnetisierung von Blut zu bestimmen.

## 4.4 Messtechniken zur Quantifizierung der Perfusion

### 4.4.1 Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung (Bolusmethode)

Eine Möglichkeit, die absolute Perfusion mit Hilfe des 1-Kompartiment-Modells zu bestimmen, besteht darin, einen kompletten Datensatz für ausreichend viele  $TI$ -Zeiten aufzunehmen. An diese Messpunkte  $\Delta M(TI)$  werden die Gleichungen (4.10) bis (4.12) gefittet. Zusätzliche Experimente lassen eine präzise Bestimmung der Parameter  $M_{0,b}$ ,  $T_{1,b}$  und  $\lambda$  zu. Dieses Verfahren ermittelt die für die Quantifizierung notwendigen Werte für die Boluslänge  $\tau$  und die Ankunftszeit  $\Delta t$ , woraus schließlich die absolute Perfusion  $f$  nach Gleichung (4.11) bzw. (4.12) berechnet wird. Auf Grund des schlechten Signal-zu-Rausch-Verhältnis der perfusionsgewichteten Differenzbilder sind Wiederholungen der Messungen für jede einzelne  $TI$ -Einstellung unumgänglich, in der Praxis mindestens 30 Wiederholungen bei Perfusionmessungen im Kopf. Bei einer Repetitionszeit  $TR$  von etwa 3 s pro Bild dauert eine Differenzsignalbestimmung pro  $TI$ -Zeit somit 3 Minuten. Um eine zufriedenstellende Genauigkeit des Fits zu erreichen, ist es notwendig, genügend  $TI$ -Zeiten aufzunehmen. Somit ergeben sich Messzeiten von über 30 Minuten, die in der klinischen Praxis nicht zumutbar sind.

### 4.4.2 QUIPSS I- und QUIPSS II-Technik (quantitative imaging of perfusion using a single subtraction I & II)

In der Theorie des Allgemeinen Kinetischen Modells sind zur absoluten Quantifizierung der Perfusion zwei Parameter von Bedeutung, die bei Verwendung der oben beschriebenen ASL-Markierungstechniken nur mit erheblichem messtechnischem Aufwand zu bestimmen sind:

- Die Ankunftszeit  $\Delta t$ .
- Die zeitliche Länge  $\tau$  des in die Ausleseschicht einfließenden markierten Blutbolus.

Es ist möglich diese Parameter für jedes Voxel in der Ausleseschicht zu bestimmen. Allerdings muss hierfür, wie bereits schon erwähnt, die Messung für möglichst viele verschiedene  $TI$ -Zeiten wiederholt werden, um aus den so gewonnenen Messdaten die Ankunftszeit und die zeitliche Länge des Bolus zu berechnen. Dies erfordert eine zeitaufwändige Datenaufnahme und -auswertung.

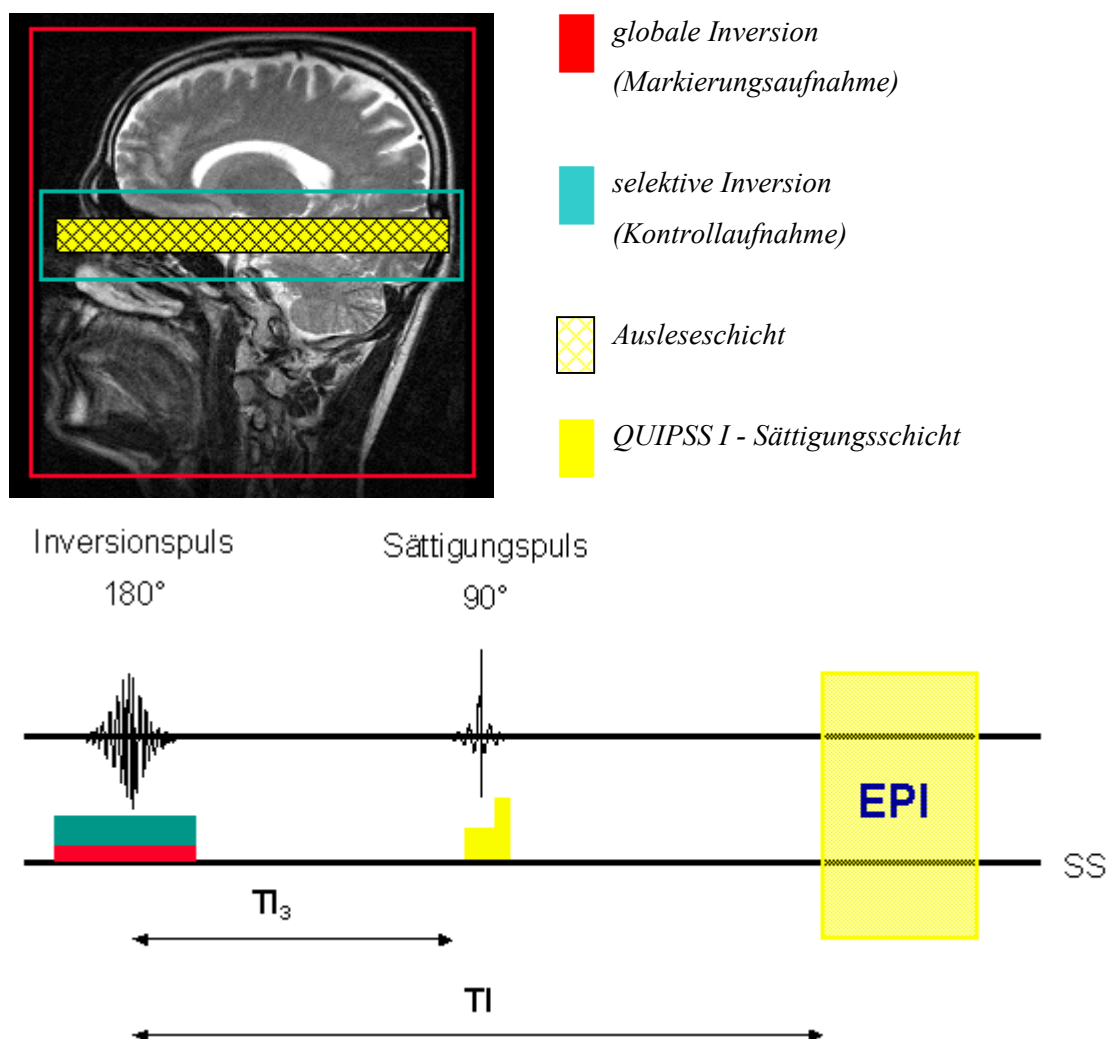
Ist einer dieser Parameter jedoch a priori bekannt, so lässt sich aus einem einzigen Signalwert  $\Delta M(TI)$  eines Differenzbildes die Perfusion mit Hilfe der Gleichungen (4.11) bzw. (4.12) berechnen.

Die sogenannten QUIPSS I- und QUIPSS II-Techniken (*quantitative imaging of perfusion using a single subtraction*) [Won1998] beruhen auf dieser Überlegung. Mit diesen Techniken ist es, im Unterschied zu der oben beschriebenen Messmethode, möglich aus Messungen, die bei *einer* festen  $TI$ -Zeit durchgeführt wurden, die absolute Perfusion zu bestimmen. Allerdings muss auch bei dieser Technik auf Grund des niedrigen Signal-zu-Rausch Verhältnisses der perfusionsgewichteten Differenzbilder mehrere Mittelungen durchgeführt werden. Die Messzeit liegt bei Anwendung dieser Techniken im Bereich von wenigen Minuten.

##### 4.4.2.1 QUIPSS I-Technik

Erfolgt die Auslese des Differenzsignals zu einem Zeitpunkt, an dem der markierte Bolus bereits in der Ausleseschicht angekommen, aber noch nicht komplett eingeströmt ist ( $\Delta t < TI < \Delta t + \tau$ ), so beschreibt Gleichung (4.11) das Differenzsignal. Durch Anwendung einer geeigneten Sequenztechnik ist es nun möglich, den Parameter  $\Delta t$  fest vorzugeben. Hierzu wird nach Abbildung (4.9) zu dem Zeitpunkt  $TI_3$  das Signal des Bolusanteils, der bereits in die Ausleseschicht eingeflossen ist, durch Sättigungspulse ausgelöscht. Ist  $TI_3$  so gewählt, dass  $TI_3 > \Delta t$  gilt, so ersetzt der leicht bestimmbare, feste Parameter  $TI_3$  der Sequenz nun den Parameter  $\Delta t$  aus Gleichung (4.11). Werden die weiteren Parameter dieser Gleichung durch zusätzliche Messungen bestimmt oder aus der Literatur entnommen, so kann aus dem mit der QUIPSS I-Technik ermittelten Differenzsignal  $\Delta M(TI, TI_3)$  bei *einem* festen  $TI$  die absolute Perfusion  $f$  bestimmt werden.





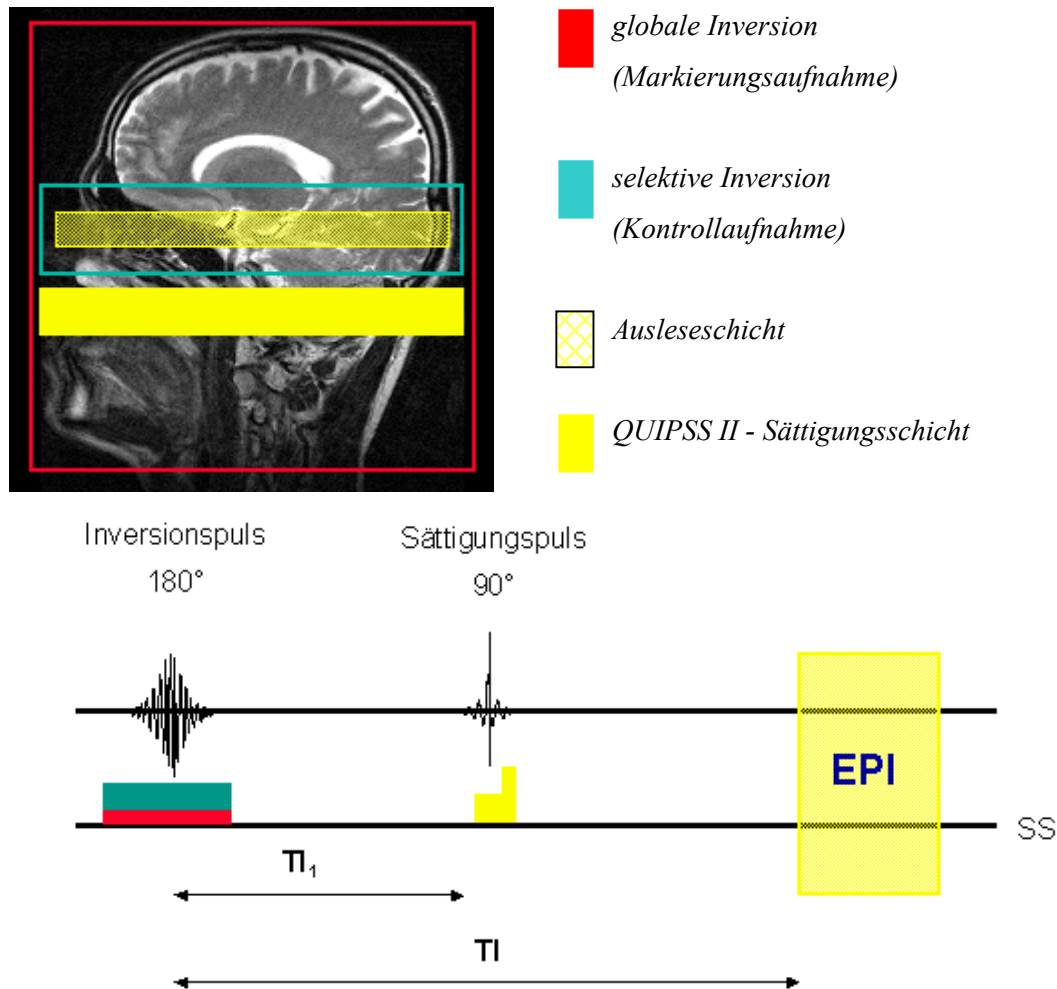
**Abb. 4.9:** QUIPSS I-Technik. Nach der Applikation des 180°-HF-Inversionspulses wird zu dem Zeitpunkt  $TI_3 > \Delta t$  der bereits eingeströmte Anteil des Bolus mit Hilfe eines 90°-HF-Pulses abgesättigt. Somit gilt für die Ankunftszeit  $\Delta t = TI_3$ . Erfolgt die Auslese des Perfusionssignals zu dem Zeitpunkt  $TI_3 < TI < TI_3 + \tau$ , so kann nach Gleichung (4.11) aus dem perfusionsgewichteten Differenzsignal die absolute Perfusion bestimmt werden.

#### 4.4.2.2 QUIPSS II- und Q2TIPS-Technik

Die QUIPSS II-Technik arbeitet nach einem ähnlichen Verfahren. Bei dieser Technik wird wiederum ein unbekannter Parameter, in diesem Fall die Boluslänge  $\tau$ , durch einen Sequenzparameter festgelegt.

Die Auslese des Bolussignals erfolgt hier zu dem Zeitpunkt  $TI > \Delta t + \tau$ , an dem alle markierte Spins des Bolus in die Ausleseschicht eingeflossen sind. Da in diesem Fall Gleichung (4.12) gilt, muss zur absoluten Quantifizierung - neben weiteren Parametern - nicht die Ankunftszeit  $\Delta t$ , sondern die zeitliche Länge  $\tau$  des Blutbolus bestimmt werden. Dieser

ist im Allgemeinen nicht bekannt, da die Boluslänge  $\tau$  von der Breite der Invertierungsschicht, bzw. bei der FAIR-Markierungstechnik von der Spulengeometrie abhängig ist. In der QUIPSS II-Technik wird zwischen dem Invertierungspuls und dem Beginn der Auslese ein Sättigungspuls, dessen Schichtposition stromaufwärts direkt an den Rand der Markierungsschicht grenzt, gesendet. Somit kann der Teil des markierten Blutbolus, der nach einer definierten Zeit  $TI_1$  noch nicht in die Ausleseschicht gelangt ist, abgesättigt werden.



**Abb. 4.10:** QUIPSS II-Technik. Der noch nicht vollständig in die Ausleseschicht eingeströmte markierte Bolus wird zu dem Zeitpunkt  $\Delta t < TI_1 < \Delta t + \tau$  abgeschnitten. Dies geschieht mit Hilfe eines 90°-HF-Sättigungspulses (bzw. bei der Q2TIPS-Technik mit mehreren Sättigungspulsen), der direkt stromaufwärts an die Ausleseschicht grenzt. Erfolgt die Signalauslese zu dem Zeitpunkt  $TI > \Delta t + TI_1$ , so kann nach Gleichung (4.12) die absolute Perfusion bestimmt werden, da der zur Berechnung notwendige Parameter  $\tau$  durch den Sequenzparameter  $TI_1$  festgelegt wird.

Der bereits in die Ausleseschicht eingeflossene Bolus besitzt nun die zeitliche Länge  $TI_1$ , die Zeitspanne von der Markierung bis zur Sättigung der Spins. Nach Gleichung (4.12) ist eine

Quantifizierung der Perfusion ohne Kenntnis der Ankunftszeit  $\Delta t$  für jedes Voxel möglich, wobei nur eine Skalierung der Signalintensität im Differenzbild erfolgt. Die QUIPSS II-Technik kann mit den oben beschriebenen Markierungstechniken FAIR, PICORE und EPISTAR kombiniert werden.

Eine Weiterentwicklung dieser Technik stellt die Q2TIPS-Technik (QUIPSS II thin pulse saturation) dar [Luh1999]. Statt eines breiten Sättigungspulses, der den restlichen, noch nicht in die Ausleseschicht eingeströmten Bolus komplett absättigt, verwendet diese Technik mehrere scharfe Sättigungspulse. Diese dünneren Sättigungspulse haben den Vorteil, dass sie ein schärferes Schichtprofil besitzen und damit eine präzisere Boluslänge  $TI_1$  erzeugen. Da auf Grund der geringeren Sättigungsdicke mehrere Pulse gesendet werden müssen, um den restlichen Bolus abzusättigen, können allerdings Artefakte durch stimulierte Echos entstehen. Die QUIPSS II- und die Q2TIPS-Techniken haben den Nachteil, dass sie das ohnehin niedrige Signal-zu-Rausch Verhältnis des Differenzbildes weiter verschlechtern, da der markierte Blutbolus, der letztendlich das Signal erzeugt, abgeschnitten und somit verkürzt wird.

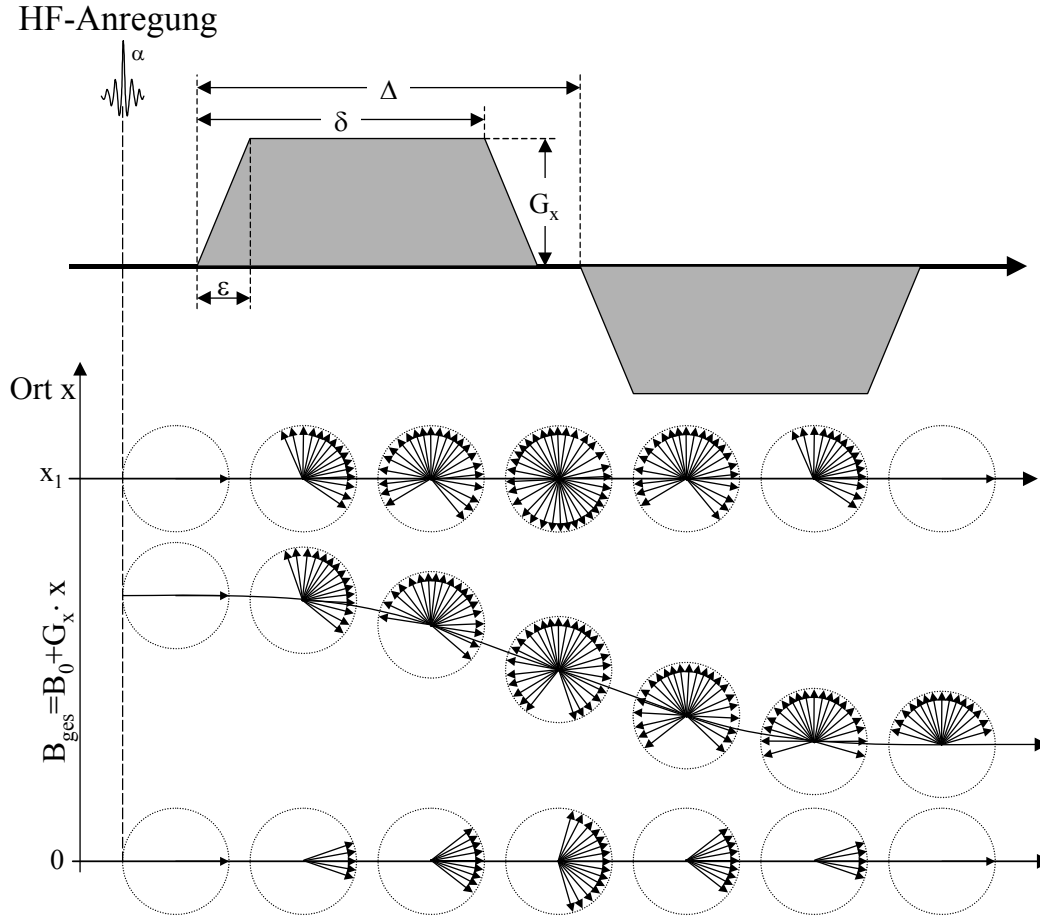
## 4.5 Flussunterdrückung mit Diffusionsgradienten

In den perfusionsgewichteten Differenzbildern, die mit Hilfe der Arterial Spin-Labeling Technik gewonnen wurden, wird neben dem Perfusionssignal, d.h. dem Blutfluss auf Kapillarebene auch der Blutfluss der größeren Gefäße dargestellt. Dieses Signal ist in den meisten Fällen dem reinen Perfusionssignal überlagert und erhöht somit den absoluten Wert nach einer Quantifizierung.

Stejskal und Tanner entwickelten 1965 eine Methode [Ste1965] die Diffusion mittels MR-Tomographie zu messen. In Arterial Spin-Labeling Sequenzen wird diese Technik benutzt, um das Signal der größeren Gefäße in den perfusionsgewichteten Differenzbildern zu unterdrücken. Die Diffusionswichtung erfolgt hierbei direkt vor der Signalauslese.

Bei dieser Methode wird nach dem  $90^\circ$ -HF-Anregungspuls durch das Anlegen eines Gradientenfeldes die Transversalmagnetisierung dephasiert und kurze Zeit darauf durch ein identisches Gradientenfeld umgekehrten Vorzeichens wieder rephasiert. Bewegt sich ein Spinpaket während dieser Zeit von einem Ort A mit lokalem Magnetfeld  $\vec{B}_A$  an einen anderen Ort B mit lokalem Magnetfeld  $\vec{B}_B (\neq \vec{B}_A)$ , so wird dieses Spinpaket aufgrund der unterschiedlichen Magnetfeldstärke nicht mehr vollständig rephasiert (siehe Abb. 4.11). Je weiter sich das Spinpaket von seinem Ausgangsort A entfernt und je größer die Gradienten

sind, desto stärker verringert sich das Signal des Spinpakets. Auf Grund ihres unterschiedlichen Vorzeichens werden diese Gradienten auch als bipolare Gradienten bezeichnet.



**Abb. 4.11:** Durch das Schalten eines Gradienten in einer beliebigen Richtung (hier die  $x$ -Achse) wird die Transversalmagnetisierung dephasiert. Stationäre Spinpakete können durch das Anlegen eines Gradienten mit gleicher Größe aber umgekehrten Vorzeichens wieder vollständig rephasiert werden, wobei hier die  $T_2$ -Relaxation vernachlässigt wird. Allerdings werden Spinpakete, die sich während der Schaltzeiten der Gradienten in  $x$ -Richtung bewegen, unterschiedliche lokale Feldstärken spüren, so dass sie nicht mehr vollständig rephasiert werden können. Die resultierende makroskopische Magnetisierung bewegter Spinpakete wird dadurch im Vergleich zu ruhenden deutlich unterdrückt [nach Gün1999].

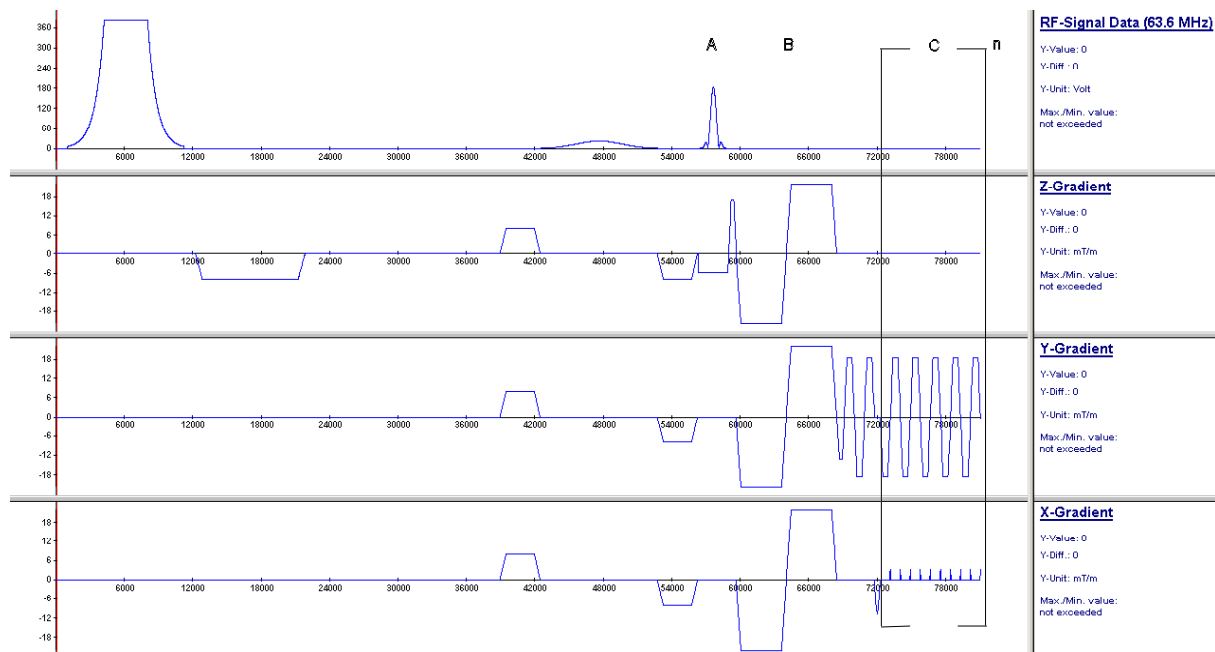
Die sogenannte Diffusionswichtung  $b_i$  des Gradienten entlang der Raumrichtung  $i \in \{x, y, z\}$  ist ein Maß für die Stärke der Diffusionswichtung:

$$b_i = \gamma^2 \cdot G_i \cdot G_i \cdot \left( \delta^2 \cdot \left( \Delta - \frac{1}{3} \cdot \delta \right) + \frac{1}{30} \cdot \epsilon^3 - \frac{1}{6} \cdot \delta \cdot \epsilon^2 \right). \quad (4.19)$$

Die durch Schaltung der Diffusionsgradienten verursachte Signalverringerng lässt sich beschreiben durch:

$$\frac{M}{M_0} = \exp(-b \cdot D), \quad (4.20)$$

wobei  $D$  der Diffusionskoeffizient ist, der ein Maß für die Stärke der Diffusion darstellt [Bih1995].



**Abb. 4.12:** Abfolge einer EPI-Auslesetechnik mit bipolaren Gradienten zur Unterdrückung des Signals großer Gefäße. Nach der Applikation des  $90^\circ$ -HF-Anregungspulses (A) werden in alle drei Raumrichtungen bipolare Gradienten geschaltet (B), um die Transversalmagnetisierung von sich schnell bewegenden Spinpakten zu dephasieren. Anschließend erfolgt die Signalauslese (C) mittels Gradientenechos.

Erfolgt die Signalauslese mit Hilfe der EPI-Auslesetechnik, so können die Diffusionsgradienten direkt in den Ausleseabschnitt implementiert werden. Hierzu werden die bipolaren Gradienten direkt nach dem  $90^\circ$ -HF-Anregungspuls geschaltet (Abb. 4.12). Die Auslese der k-Raum-Zeilen beginnt nachdem die bipolaren Gradienten die sich schnell bewegenden Spins der größeren Gefäße dephasieren. Diese Methode, die bipolaren Gradienten direkt in die EPI-Auslesetechnik zu implementieren, hat den Vorteil, dass sie einfach zu realisieren ist. Jedoch muss als großer Nachteil die Erhöhung der Echozeit erwähnt werden, die mit einem Signalverlust auf Grund von  $T_2^*$ -Relaxation einhergeht. Des weiteren lässt sich diese Methode nicht auf Auslesetechniken übertragen, die die longitudinale

Magnetisierung nicht vollständig in die Transversalebene auslenken, wie es zum Beispiel bei steady-state Techniken (FLASH, trueFISP) der Fall ist.

## 5. Ergebnisse

In diesem Kapitel wird das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Perfusionsphantom vorgestellt, an dem die in Kapitel 4 beschriebenen Methoden der Perfusionsquantifizierung evaluiert werden.

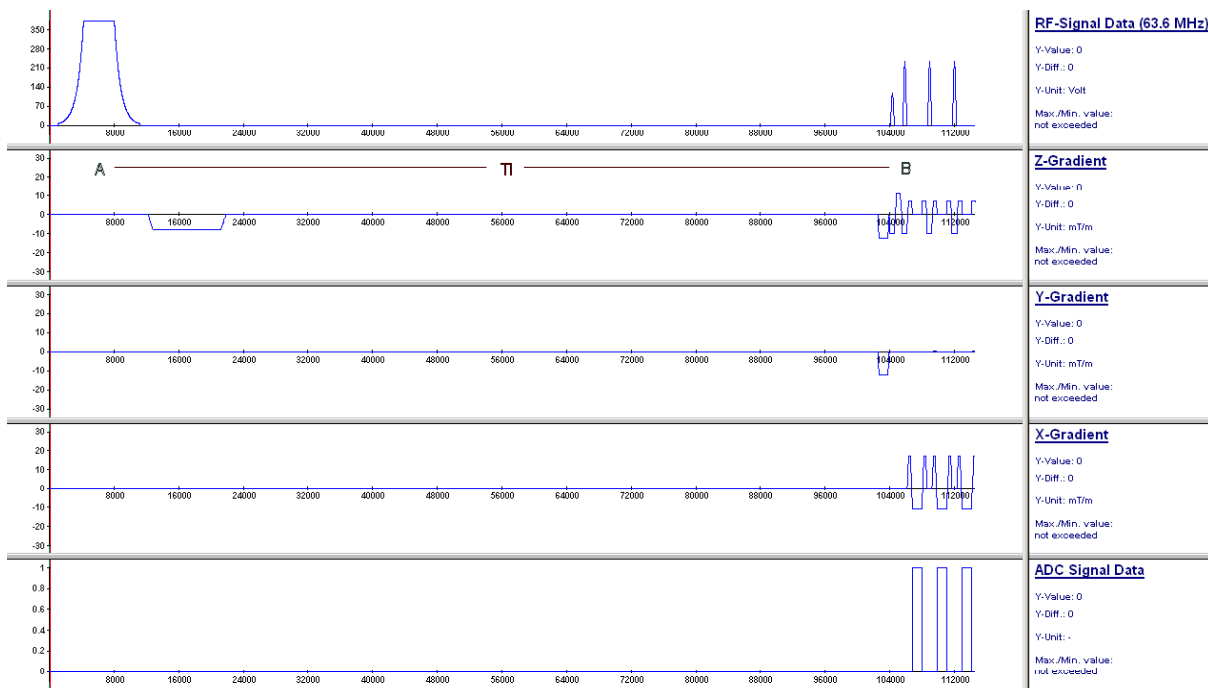
Im Vorfeld dieser Phantommessungen wurde eine trueFISP-Auslesetechnik in eine Arterial Spin-Labeling Sequenz implementiert. Um diese Sequenz zu testen, wird sie am Ende dieses Kapitels mit einer etablierten Auslesetechnik in vivo verglichen.

### 5.1 Messtechniken

#### 5.1.1 Arterial Spin-Labeling Technik mit trueFISP-Auslese

Die für Perfusionsmessungen am Kopf optimierten Arterial Spin-Labeling Sequenzen benutzen eine EPI-Auslese zur Akquirierung des Perfusionssignals. Diese Auslesetechnik erzeugt nach einem einzigen 90°-HF-Anregungspuls multiple Gradientenechos, um den benötigten k-Raum auszulesen (siehe Abschnitt 4.1.1). Die EPI-Technik ist daher sehr anfällig für Suszeptibilitätsartefakte und zeigt bei Objekten mit geringer  $T_2^*$ -Zeit auf Grund der relativ hohen Echozeiten TE eine geringe Signalintensität. Durch diese Einschränkungen eignet sich die EPI-Auslese nicht für die Messungen an dem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Perfusionsphantom: Die  $T_2^*$ -Zeit des perfundierten Polymers ist verhältnismäßig niedrig, bei einem Perfusatfluss von  $F = 7,3 \text{ ml/s}$  beträgt sie  $T_2^* = 26 \text{ ms} \pm 1 \text{ ms}$ . Des weiteren herrschen an dem Übergang des mit Perfusat gefüllten Phantoms zur Luft starke Suszeptibilitätsgradienten, die Verzeichnungen in den EPI-Bildern erzeugen.

Auf Grund dieser Limitationen wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Arterial Spin-Labeling Sequenz entwickelt und auf dem MR-Tomographen implementiert (Abb. 5.1), die eine trueFISP-Auslesetechnik [Opp1986] benutzt (siehe Abschnitt 4.1.2). Diese Auslesetechnik ist auf Grund der kurzen Echozeit und der multiplen Kleinwinkelanregung kaum anfällig auf die oben beschriebenen Einschränkungen, die bei Messungen am Perfusionsphantom auftreten können.



**Abb. 5.1:** Schema der Arterial Spin-Labeling Sequenz mit trueFISP-Auslese. Nach der Präparation (A) des arteriellen Blutes (in diesem Fall die nicht-selektive Inversion) erfolgt nach der Inflow-time TI die Auslese des Signals (B).

### 5.1.2 k-Raum Auslese mit „centric-reordered“-Technik

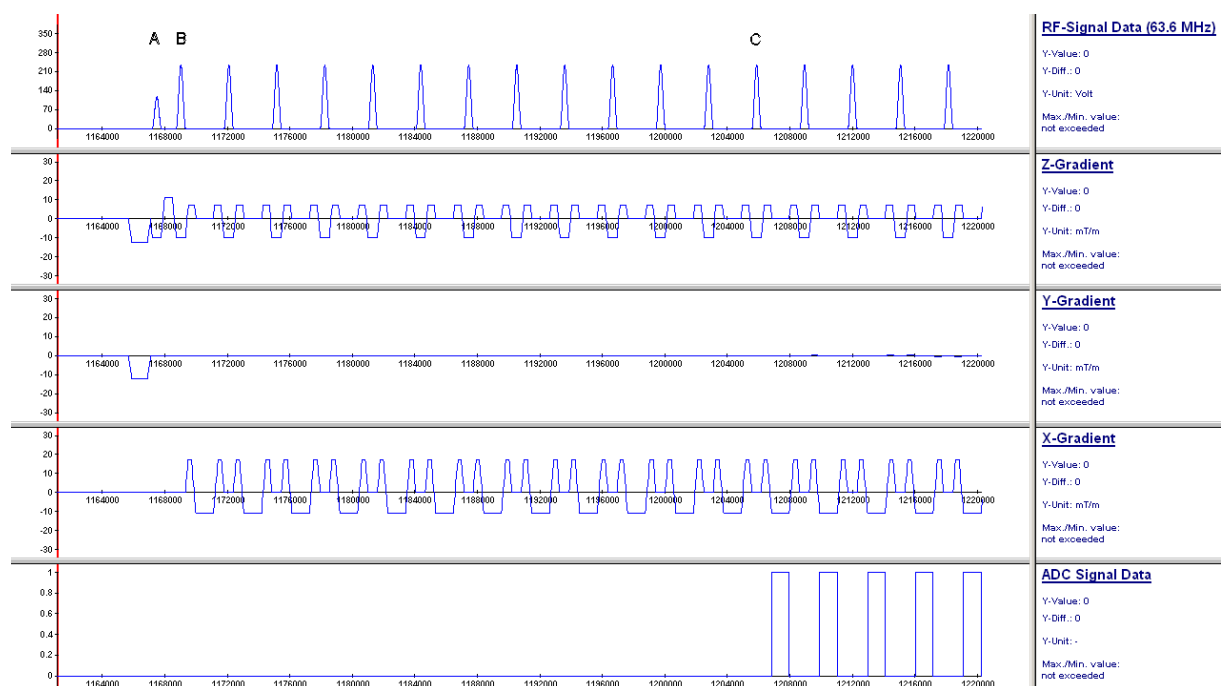
Die Magnetisierung der Messprobe strebt während der trueFISP-Auslese einen Gleichgewichtszustand an, der etwa nach  $5 T_1/TR$   $\alpha$ -HF-Pulse erreicht wird. In diesem Zustand hat der Magnetisierungsvektor nach jedem TR-Intervall den gleichen Betrag, der nicht von der anfänglichen Transversalmagnetisierung abhängig ist. Siehe auch hierzu Gleichung (4.1). Diese Eigenschaft der trueFISP-Technik hat zur Konsequenz, dass sich das perfusionsgewichtete Differenzsignal, das letztendlich aus der Differenz der unterschiedlichen, durch die Arterial Spin-Labeling bedingten, longitudinalen Relaxationszeiten entsteht, nach jedem TR-Intervall weiter gegen null nähert. Somit ist es in diesem Fall nicht sinnvoll den k-Raum linear auszulesen, da sich sonst das ohnehin geringe Differenzsignal bis zur Auslese der für den Kontrast wichtigen mittleren k-Raumzeilen weiter reduzieren würde. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit eine sogenannte „centric-reordering“-Technik in die trueFISP-Auslese implementiert. Diese Technik liest im ersten TR-Intervall die mittlere k-Raum Zeile aus und es folgen die nächsten beiden k-Raum Zeilen, die direkt ober- und unterhalb an die zentrale Zeile im k-Raum grenzen. Somit wird zu Beginn der Auslese der für den Kontrast der Bilder wichtige zentrale Teil des k-Raums



ausgelesen, in dem das perfusionsgewichtete Differenzsignal noch nicht merklich abgenommen hat.

### 5.1.3 Übergang der Magnetisierung in den Gleichgewichtszustand

Eine weitere Eigenschaft der trueFISP-Technik ist die Fluktuation der Transversalmagnetisierung in dem Übergangsbereich vor Erreichen des Gleichgewichtszustandes. Werden in diesem Bereich die zentralen k-Raumlinien, die letztendlich den Kontrast wiedergeben, aufgenommen, erhält man massive Artefakte in den aufgenommenen MR-Bildern.



**Abb. 5.2:** Präparation der Magnetisierung während des Übergangs in den Gleichgewichtszustand. Vor Beginn der trueFISP-Signalauslese wird ein  $\alpha/2$ -HF-Puls appliziert (A), anschließend folgen 12 TR-Intervalle ohne Auslese des Signals (B). Diese Präparation verhindert Fluktuationen der Magnetisierung in der Übergangsphase zum Gleichgewichtszustand. Der Gleichgewichtszustand soll allerdings zu Beginn der Signalauslese (C) noch nicht erreicht werden, da sonst das perfusionsgewichtete Differenzsignal gegen null streben würde. Aus diesem Grund erfolgt keine lineare Auslese des k-Raums, sondern eine sogenannte „centric-reordered“ k-Raumauslese, die mit der Signalauslese der zentralen k-Raum Zeilen beginnt.

Um den Gleichgewichtszustand nach wenigen TR-Intervallen zu erreichen und Artefakte zu verhindern, wurde im Rahmen dieser Arbeit zu Beginn der trueFISP-Auslese ein  $\alpha/2$ -HF-

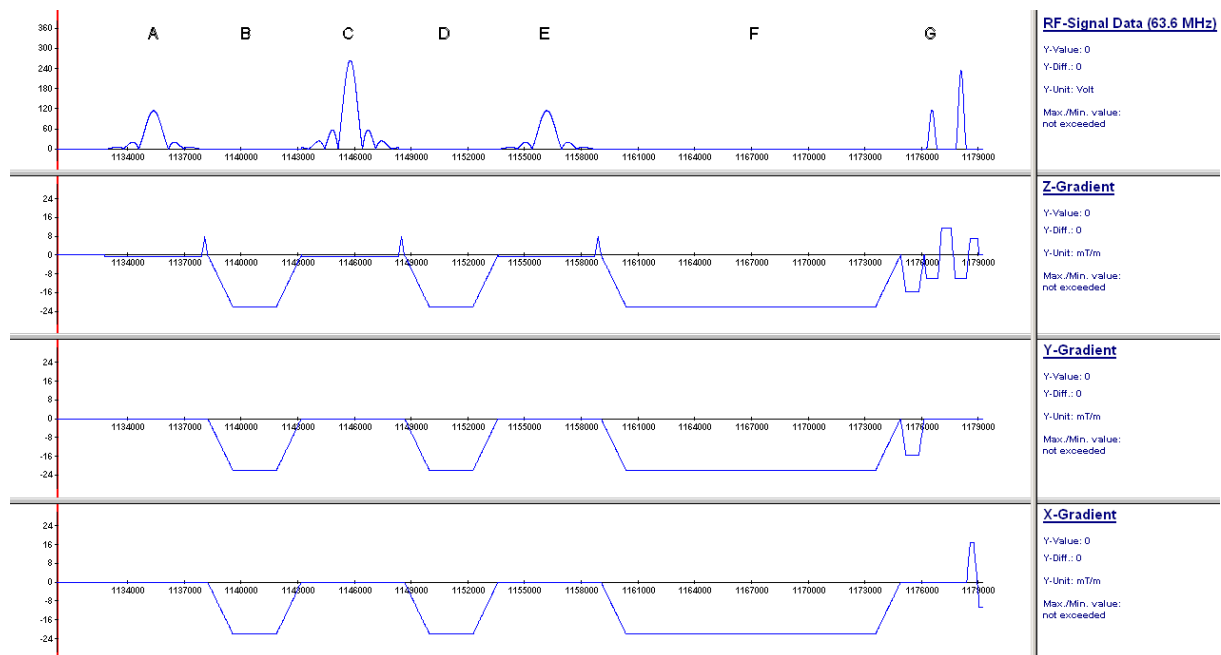
Puls implementiert (Abb. 5.2). Nach der Zeitspanne  $TR/2$ , in der keine Auslese stattfindet, folgen 12 weitere  $TR$ -Intervalle mit jeweils einem  $\alpha$ -HF-Puls in denen ebenfalls keine Signalauslese stattfindet. Nach diesen 12  $TR$ -Intervallen beginnt schließlich die Auslese des Signals in der mittleren  $k$ -Raum Zeile.

Martirosian et al. [Mar2004] haben für die Arterial Spin-Labeling Technik in Verbindung mit trueFISP-Auslese in Simulationen unter Berücksichtigung der Relaxationszeiten von arteriellem Blut berechnet, dass bei Verwendung dieser Magnetisierungspräparation die Transversalmagnetisierung die geringsten Fluktuationen - bei maximalen Differenzsignal - aufweist.

### 5.1.4 Modifizierte Flussunterdrückung für trueFISP-Auslesen

Um bei in vivo Experimenten das intraarterielle Flusssignal, das das eigentliche Perfusionssignal verfälscht, zu unterdrücken, kann eine schwache Diffusionswichtung vor der Signalauslese implementiert werden. Auf Grund der in der trueFISP-Technik angewendeten Kleinwinkelanregung, die die longitudinale Magnetisierung nicht vollständig in die Transversalebene auslenkt, lässt sich die in Abschnitt (4.5) beschriebene Stejskal-Tanner Diffusionswichtung in dieser Auslesetechnik nicht implementieren. Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb eine modifizierte Stejskal-Tanner-Technik [Tho1998] in die Arterial Spin-Labeling Sequenz mit trueFISP-Auslese implementiert.

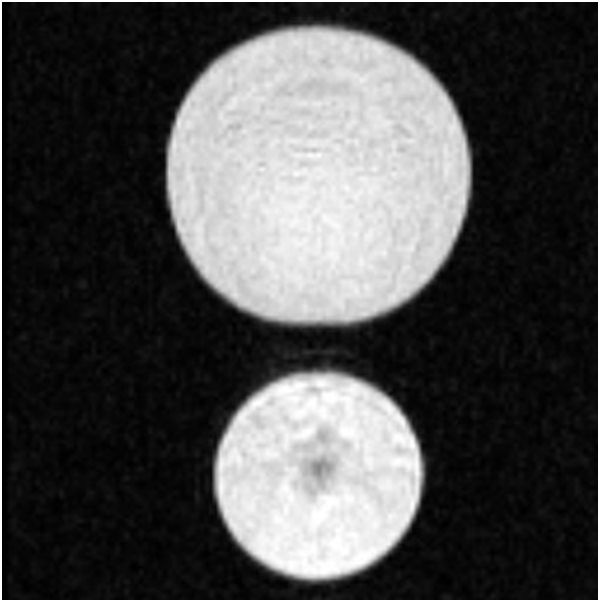
Vor Beginn der trueFISP-Signalauslese wird die longitudinale Magnetisierung, die die Perfusioninformation beinhaltet, durch einen  $90^\circ$ -HF-Puls in die Transversalebene gekippt (Abb. 5.3). Es erfolgt die Schaltung des ersten Diffusionsgradienten, dessen Dauer sich nach der Stärke der Diffusionswichtung richtet (siehe Abschnitt 4.5). Die dephasierte Transversalmagnetisierung wird nun durch Applikation eines  $180^\circ$ -HF-Pulses gespiegelt und durch einen weiteren, identischen Diffusionsgradienten wird die Magnetisierung wieder refokussiert. Diese transversale Magnetisierung der stationären bzw. sich langsam bewegenden Spins wird durch Applikation eines  $-90^\circ$ -HF-Pulse wieder in die longitudinale Ebene gekippt. Die Magnetisierung des Perfusionssignals ist schließlich wieder in der Ausgangssituation angelangt und das Perfusionssignal kann mittels trueFISP-Technik ausgelesen werden.



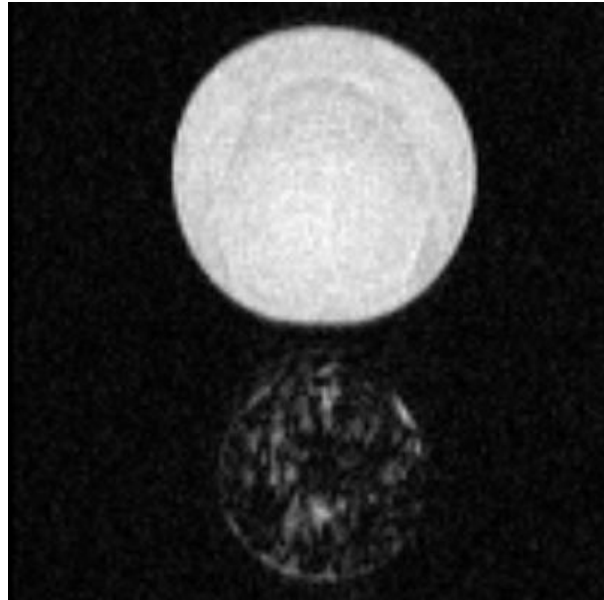
**Abb. 5.3:** Ablauf der modifizierten Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung zur Unterdrückung intraarterieller Blutspins. Der erste  $90^\circ$ -HF-Puls (A) kippt die longitudinale Magnetisierung in die Transversalebene, in der die Spins durch den Diffusionsgradienten (B) dephasiert werden. Die Magnetisierung wird durch ein  $180^\circ$ -HF-Puls gespiegelt (C). Der identische Diffusionsgradient (D) rephasiert die Magnetisierung bis auf die Magnetisierung der sich schnell bewegenden intraarteriellen Blutspins. Ein  $-90^\circ$ -HF-Puls (E) kippt die Magnetisierung wieder in die Longitudinalebene. Spoilergradienten (F) dephasieren die restliche transversale Magnetisierung, anschließend erfolgt die trueFISP-Signalauslese (G), die mit einem  $\alpha/2$ -Puls der Magnetisierungspräparation beginnt.

In Abbildung (5.4) ist das mit trueFISP-Technik ausgelesene Signal eines Wasserphantoms und eines Flussphantoms dargestellt. Die mit modifizierter Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung akquirierten Aufnahmen zeigen, dass das Signal des fließenden Wassers mit dieser Technik um 80% reduziert wird, wohingegen das Signal des ruhenden Wassers erwartungsgemäß weiterhin sichtbar ist.

*trueFISP-Auslesetechnik  
ohne Diffusionswichtung*



*trueFISP-Auslesetechnik  
mit modifizierter Stejskal-Tanner-  
Diffusionswichtung*



**Abb. 5.4:** Modifizierte Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung am Flussphantom. Beide Abbildungen zeigen ein Wasserphantom (oben) und ein Flussphantom (unten), in dem das Wasser eine Flussgeschwindigkeit von  $v=(1,0\pm0,3)\text{cm/s}$  besitzt. Die linke Abbildung wurde ohne Diffusionswichtung akquiriert. Die rechte Aufnahme wurde mit einer modifizierten Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung aufgenommen ( $b=5\text{s/mm}^2$ ), das Signal des stationären Wassers ist weiterhin zu erkennen (Signalabfall etwa 2%), wohingegen das Signal des fließenden Wassers um ca. 80 % reduziert wird.

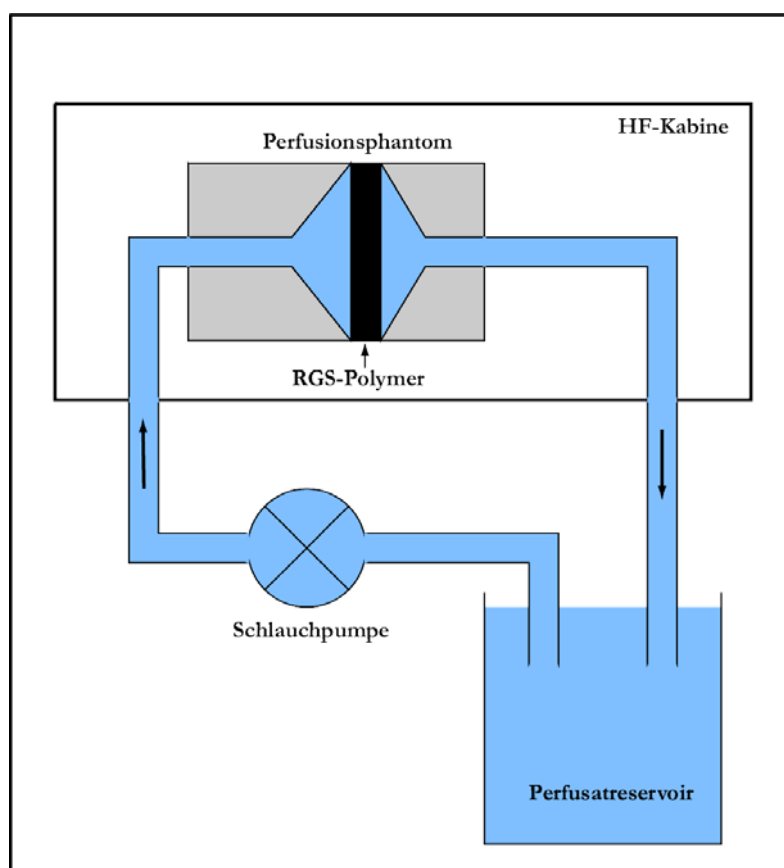
## 5.2 Perfusionsphantom

Die Arterial Spin-Labeling Technik bietet die Möglichkeit, ohne die Gabe von Kontrastmittel perfusionsgewichtete Differenzbilder zu erhalten. Mit Hilfe des von Buxton et al. [Bux1998] vorgeschlagen „general kinetic model“, (siehe Abschnitt 4.3.2) können aus den so gewonnenen relativen Perfusionswerten absolute Werte berechnet werden.

Um dieses Modell zu überprüfen, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein MR-kompatibles Perfusionsphantom entwickelt, das mit einer definierten Menge Perfusat pro Zeiteinheit homogen durchströmt wird. Die auf diese Weise erzeugte künstliche Perfusion dient als Goldstandard, an Hand dessen die mit Arterial Spin-Labeling Technik ermittelten und mit dem Buxton-Modell berechneten absoluten Perfusionswerte verifiziert werden sollen.

### 5.2.1 Aufbau des Phantoms

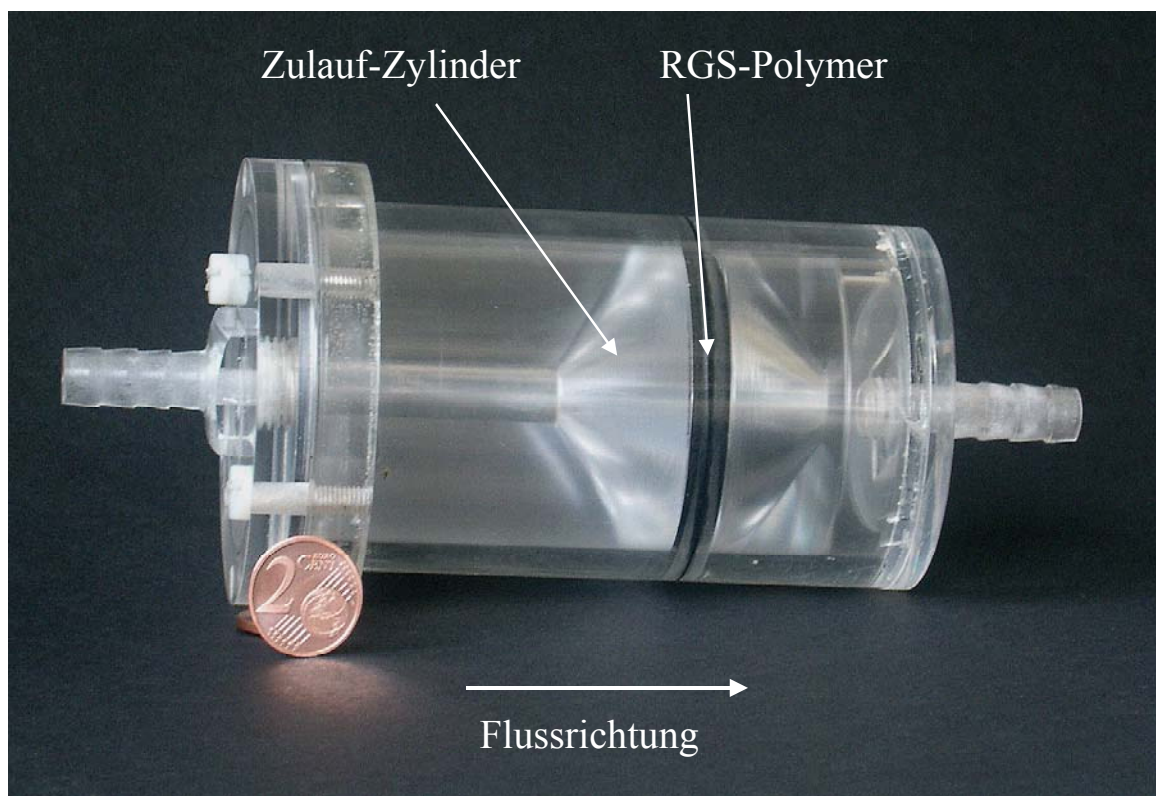
Vorgabe für das in dieser Arbeit entwickelte Perfusionsphantom ist die MR-Kompatibilität aller in der HF-Kabine verwendeten Materialien. So ist das eigentliche Phantomgehäuse, in dem das Perfusionssignal ausgelesen wird, aus Plexiglas gefertigt, um keine Artefakte bei den Messungen zu verursachen und kein Sicherheitsrisiko einzugehen. Des weiteren sind aus den gleichen Gründen für den Zu- und Ablauf des Perfusats Schläuche ausgewählt, die keine magnetischen Materialien beinhalten. Als Perfusat dient in allen Experimenten voll-entmineralisiertes Wasser bei Zimmertemperatur.



**Abb. 5.5:** Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. Die nicht MR-kompatible Schlauchpumpe und das Perfusatreservoir befinden sich außerhalb der HF-Kabine. Vor dem Rücklauf des Perfusats in das Reservoir wurde zur Bestimmung des Goldstandards PhWF das beförderte Perfusatvolumen pro Zeiteinheit mit Hilfe eines Präzisionsmesszylinders bestimmt.

Die handelsübliche Schlauchpumpe (505Du/RL mit Pumpenkopf 501RL, Watson-Marlow limited, Falmouth, UK) und das Perfusatreservoir können außerhalb der HF-Kabine aufgestellt werden (Abb. 5.5). Somit wird an diese Komponenten des Perfusatkreislaufes keine besonderen Sicherheitsaspekte gestellt.

Die Umdrehungszahl der Schlauchpumpe, die den Perfusatkreislauf antreibt, ist stufenlos einstellbar. Das Perfusat wird durch die Schlauchpumpe aus dem Perfusatreservoir entnommen und in die HF-Kabine des MR-Tomographen zu dem eigentlichen Perfusionsphantom gepumpt. Hier durchströmt das Perfusat einen trichterförmigen Zulauf, der die abnehmende Flussgeschwindigkeit des arteriellen Blutes im Gefäßbaum simuliert (Abb. 5.6). In diesem Zulauf-Trichter befindet sich handelsübliche Aquariumfilterwatte, die den Bolus aufweitet und die Ankunftszeit  $\Delta t$  des Bolus in physiologische Bereiche erhöht. Der auf diese Weise aufgeweitete Bolus perfundiert das RGS-Polymer (Polymere Räumlich Globularer Struktur), das das Kapillarbett simuliert. Die Dicke des RGS-Polymers ist so gewählt, dass die Durchgangszeit des Bolus durch das Polymer eine Sekunde beträgt. Dies entspricht in etwa der Aufenthaltsdauer des Blutes im Kapillarbett (siehe hierzu Abschnitt 3.1). Durch einen Trichter, der den aufgeweiteten Bolus zusammenführt, wird das Perfusat über einen weiteren Schlauch aus dem Perfusionsphantom und der HF-Kabine wieder in das Perfusatreservoir geleitet.

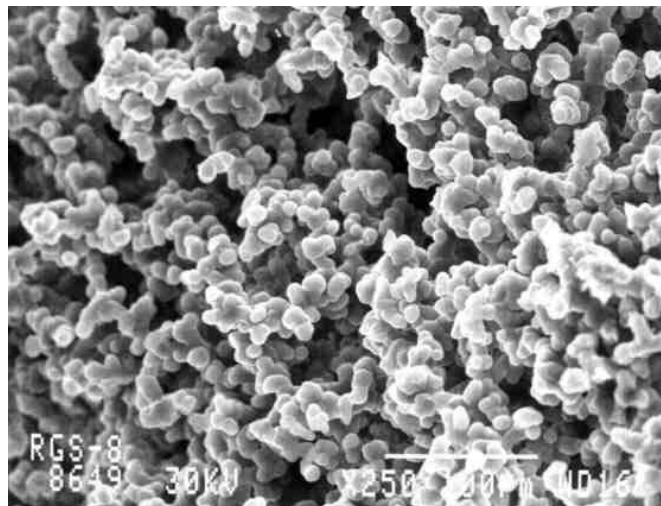


**Abb. 5.6:** Foto des Perfusionsphantoms. Das Perfusat strömt von der linken Seite in den Zulauf-Trichter, der die Funktion hat, den Bolus vor Eintritt in das RGS-Polymer aufzuweiten. In den Experimenten wurde der Zulauf-Trichter zusätzlich mit Aquariumfilterwatte befüllt. Nachdem der Bolus das RGS-Polymer passiert hat, fließt er über den Ablauftrichter ab. Das Polymer wurde in den Experimenten durch einen O-Ring und zusätzliches Teflonband zum Phantomrand abgedichtet.

### 5.2.2 RGS-Polymer

Polymere Räumlich Globularer Struktur (RGS-Polymere), die in dem Perfusionsphantom die Kapillarschicht simulieren, sind hochporöse Materialien, die als Ionenaustauscher und Filter Verwendung finden. Die Einsatzgebiete dieses Materials sind die Trinkwasserreinigung, die abfallfreie Wasserenthärtung und die Reinigung radioaktiv kontaminierter Wässer [Utt2004]. Die RGS-Polymere (Abb. 5.7) besitzen eine dreidimensionale und globulare Struktur, in denen kugelförmige Mikroglobuli einer bestimmten Größe, welche untereinander an Kontaktpunkten chemisch verbunden sind, einen räumlich hochdurchlässigen, kompakten Körper bilden. Die erreichte poröse Struktur besitzt eine geringe Porengrößentoleranz von 10%.

Die gleichmäßig poröse Struktur bestimmt die hohe Durchlässigkeit für Flüssigkeiten und Gase bei geringem Druckverlust: Die RGS-Polymere besitzen eine sehr hohe Durchlassgeschwindigkeit von 800 - 3000 spezifischen Volumen pro Stunde, d.h. eine Patrone mit 1 Liter Volumen hat einen Durchsatz von bis zu 3000 Liter Wasser pro Stunde. Damit eignen sich diese Materialien besonders für den Einsatz in einem Perfusionsphantom. Des weiteren sind die Polymere ungiftig und lassen sich leicht mechanisch bearbeiten. Die Kosten für diese Polymere sind gering, sie betragen in etwa 20 Euro pro Vollzylinder ( $r = 2,5$  cm,  $l = 10$  cm).



**Abb. 5.7:** Elektronenmikroskopische Aufnahme des verwendeten RGS-Polymers mit einer Porengröße von 10  $\mu$ m. Man erkennt die globulare Struktur, in denen kugelförmige Mikroglobuli untereinander an Kontaktpunkten chemisch verbunden sind und dadurch einen hochdurchlässigen Körper bilden [Utt2004].

Das in diesem Experiment verwendete RGS-Polymer des Typs RGS 8 ist aus dem Monomer Resorcinol hergestellt und vollständig MR-kompatibel. Es weist eine definierte durchschnittliche Porengröße von 10  $\mu\text{m}$  auf, die näherungsweise dem durchschnittlichen Kapillardurchmesser im menschlichen Körper von etwa 5  $\mu\text{m}$  ähnelt [Gru1993]. Die aus Grund der Polymereigenschaften auftretende Reduktion des Perfusatsignals in der Polymerschicht beläuft sich auf nur etwa 30%.

### 5.3 Bestimmung eines Fluss-Goldstandards

Ziel des Phantom-Experiments ist die Definition eines Goldstandards, der die absolute Perfusion des Phantoms mit großer Genauigkeit wiedergibt. An Hand dieses Goldstandards lassen sich die durch MR-Techniken ermittelten absoluten Perfusionswerte evaluieren. Die Phantom-Experimente wurden bei unterschiedlichen, jeweils fest vorgegebenen Perfusionswerten des Phantoms durchgeführt, die durch Variation der Schlauchpumpen-Umdrehungszahlen eingestellt werden. Bei Umdrehungszahlen von über 100 U/min treten Undichtigkeiten am Rand des Polymers auf. Bei Umdrehungszahlen von unter 40 U/min ist das perfusionsgewichtete Differenzsignal zu gering. Um den Fluss durch das Perfusionsphantom mit hoher Genauigkeit zu ermitteln, wird für jedes Experiment durch volumetrische Messung mit Hilfe eines Präzisionsmesszylinders der Fluss durch das Perfusionsphantom am Rücklaufschlauch in das Perfusat-Reservoir bestimmt. Hierzu werden fünf Messpunkte aufgenommen und mittels einer linearen Regressionsanalyse der Fluss [ml/s] berechnet. In allen Experimenten beträgt der relative Fehler  $< 2\%$  (siehe Tabelle 5.1).

**Tab. 5.1:** Ergebnisse der Flussberechnungen in Abhängigkeit von der vorgegebenen Pumpenumdrehungszahl.

Umdrehungen [U/min]	40	50	60	70	80	90	100
Fluss	5,9	7,4	8,9	10,4	12,0	13,7	15,4
[ml/s]	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$

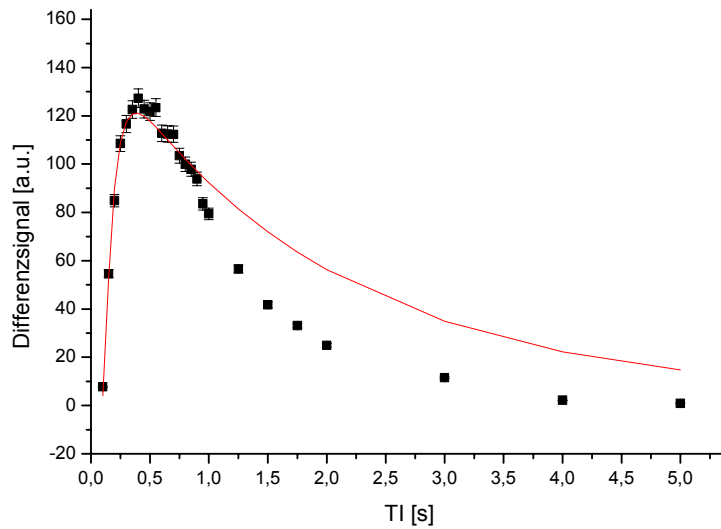


## 5.4 Bestimmung eines Perfusions-Goldstandards

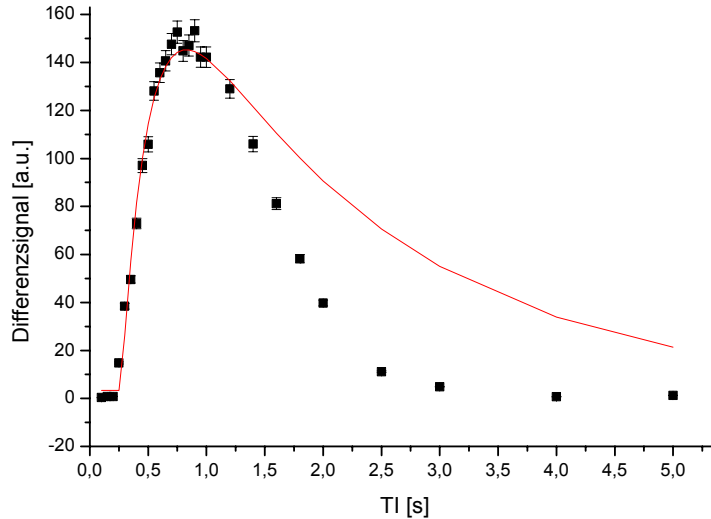
Die absolute Perfusion ist definiert als der Fluss pro Volumeneinheit Gewebe bzw. Masseinheit Gewebe (siehe Abschnitt 3.2). Somit ist die Perfusion in dem Phantom definiert als der vorgegebene Fluss (siehe Tabelle 5.1) geteilt durch das Volumen des RGS-Polymers, das das Kapillarbett simuliert und in dem die Ausleseschicht der Arterial Spin-Labeling Sequenzen liegt. Es stellte sich nach der ersten Quantifizierung heraus, dass das Volumen der Aquariumfilterwatte ebenfalls bei der Berechnung der absoluten Perfusion hinzugezogen werden muss. Wie in Abbildungen (5.8a-b) zu sehen ist, vergrößert die Watte den zur Quantifizierung wichtigen Parameter des Bolus, die Ankunftszeit  $\Delta t$ , d.h. der Bolus erreicht die Ausleseschicht zu einem späteren Zeitpunkt. Aus diesem Grund ist das Volumen der Watte, die den Bolusverlauf beeinflusst, neben dem Polymer-Volumen für die Berechnung des Goldstandards zu berücksichtigen.

**Tab. 5.2:** Ergebnisse der Berechnung des Perfusions-Goldstandards PhWF aus den Flusswerten in Tabelle (5.1).

Umdrehungen [U/min]	40	50	60	70	80	90	100
PhWF	0,21	0,26	0,31	0,37	0,42	0,48	0,54
[ml/s/ml]	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$



**Abb. 5.8a:** Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung an Messdaten, die an dem Phantom ohne Wattebefüllung gewonnen wurden. Der Goldstandard beträgt  $PhWF=(1,13\pm0,04)\text{ml/s/ml}$ , die berechnete Perfusion  $f=(1,16\pm0,15)\text{ml/s/ml}$ . Der Fit-Bereich erstreckt sich von 0,1s-1,0s.



**Abb. 5.8b:** Ergebnis des gleichen Experimentes wie in Abb. 5.8a, d.h. mit gleichem Fluss, allerdings mit Wattebefüllung. Der Goldstandard beträgt - bei Berücksichtigung des zusätzlichen Wattevolumens - in diesem Fall  $PhWF=(0,56\pm0,02)\text{ml/s/ml}$ , die ermittelte Perfusions  $f=(0,59\pm0,05)\text{ml/s/ml}$ . Der Fit-Bereich erstreckt sich von 0,1s-1,5s. Die Ankunftszeit erhöht sich im Vergleich zu Abb. 5.8a von  $\Delta t=0,1\text{s}$  auf  $\Delta t=0,27\text{s}$ .

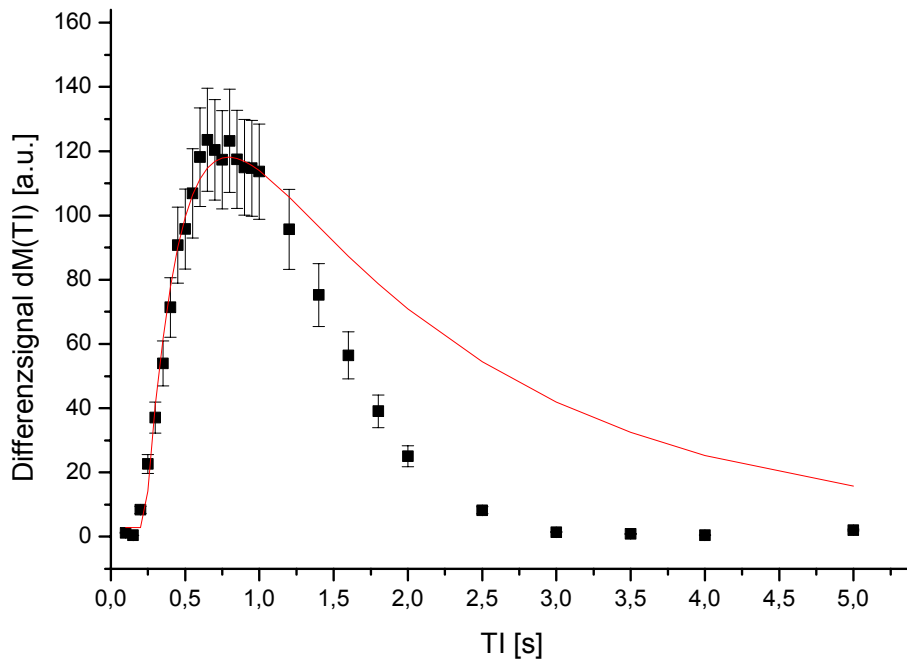
## 5.5 Validierung von Arterial Spin-Labeling Techniken

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Perfusionsmessungen vorgestellt, die an dem Perfusionsphantom mit Hilfe der Arterial Spin-Labeling Technik in Verbindung mit dem Buxton-Modell [Bux1998] ermittelt wurden. Hierbei kamen drei unterschiedliche Quantifizierungsmethoden zum Einsatz, deren Präzision im Folgenden evaluiert wird.

### 5.5.1 Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung (Bolusmethode)

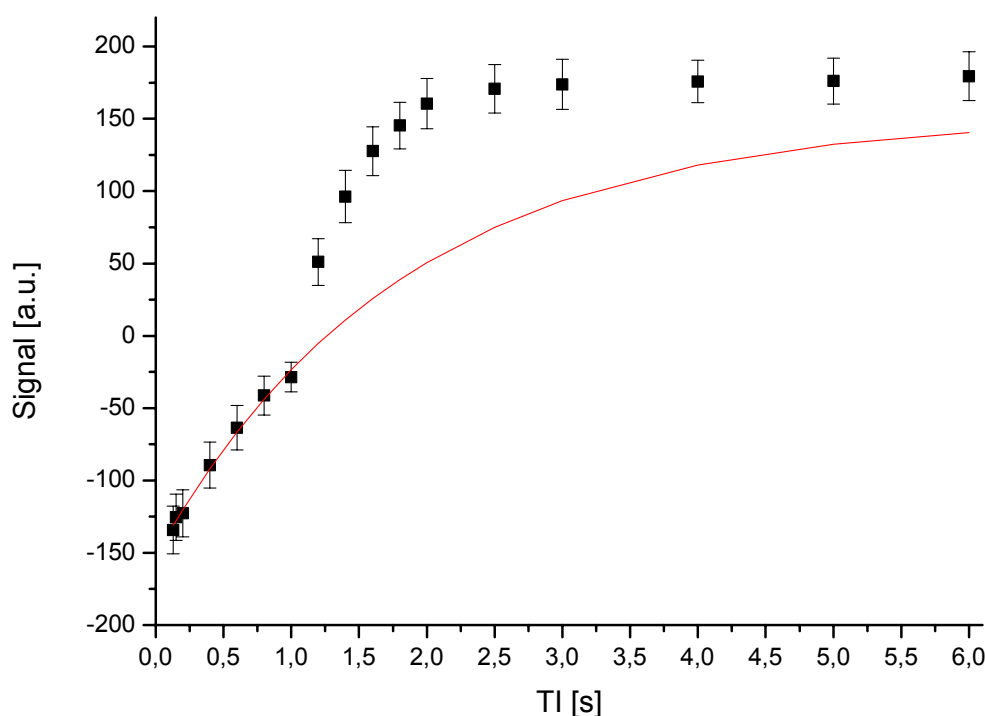
Eine Möglichkeit, die absolute Perfusion des Phantoms mittels Arterial Spin-Labeling Technik zu bestimmen, besteht in der Aufnahme eines vollständigen Bolus. Mit Hilfe dieses Differenzsignal-Verlaufs für verschiedene  $TI$ -Zeiten wird schließlich durch eine Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung der Gleichungen (4.10) und (4.11) die absolute Perfusion bestimmt. Mit dieser Methode wird neben der absoluten Perfusion auch die Ankunftszeit  $\Delta t$  ermittelt (Abb. 5.9).

Ein großer Nachteil dieser Methode liegt jedoch in dem Zeitaufwand, den kompletten Bolus mit akzeptablen Signal-zu-Rausch Verhältnis aufzunehmen. In Anhang A sind die Sequenzparameter des Experiments dargestellt. Um einen Messpunkt des Bolus aufzunehmen, benötigt man demnach 80 s (= Anzahl der Mittelungen  $\cdot 2 \cdot TR = 4 \cdot 20$  s). Damit der gesamte Bolus mit einer ausreichenden Auflösung aufgenommen wird, wird eine  $TI$ -Schrittweite von  $\Delta TI = 100$  ms gewählt, an den für den Fit-Algorithmus wichtigen Stellen des Bolus während des Signalanstiegs um den Zeitpunkt  $TI = \Delta t$  sogar eine zeitliche Auflösung von  $\Delta TI = 50$  ms. Somit ergibt sich bei der Bolusaufnahme eine Gesamtmesszeit von mindestens 30 min.



**Abb. 5.9:** Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung (rot) der Gleichungen (4.10) und (4.11) an den Messpunkten des Bolus von  $TI_{min}=0s$  bis  $TI_{max}=1,2s$ . Jeder einzelne Messpunkt stellt die Differenz der Signale dar, die jeweils nach globaler und selektiver Inversion akquiriert werden. Die  $TI$ -Zeit wird in dem Bereich von 100ms-5000ms variiert. Die zeitliche Boluslänge für diese Pumpenumdrehungszahl beträgt ca.  $\tau=1000ms$  (siehe Abb. 5.10), die Ankunftszeit beträgt  $\Delta t=230ms$ . Damit Gleichungen (4.10) bis (4.11) gelten, wird das Intervall, für das mittels nichtlinearer Kurvenanpassung die Perfusion bestimmt wird, auf  $TI_{min}=0ms$  bis  $TI_{max}=\Delta t+\tau=1200ms$  festgelegt. Der Goldstandard beträgt  $PhWF=(0,55\pm0,02)ml/s/ml$ . Mittels nichtlinearer Kurvenanpassung wird ein Perfusionswert von  $f=(0,53\pm0,04)ml/s/ml$  ermittelt.

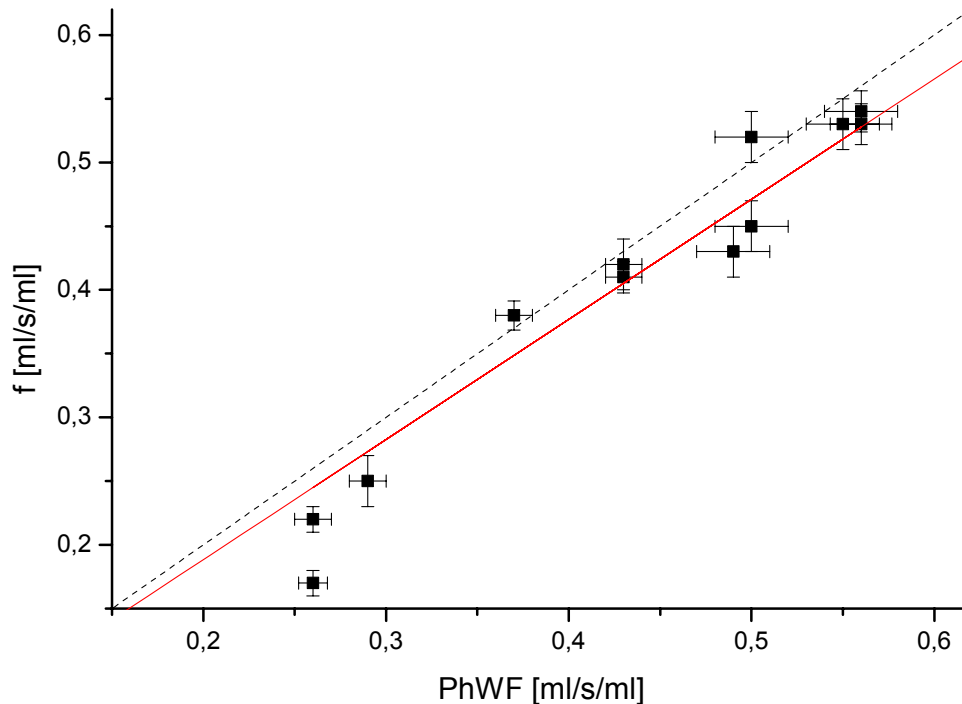
Als Standardsequenz wurde eine FAIR-Technik mit centric-reordered trueFISP-Auslese auf dem MR-Tomographen implementiert (siehe Abschnitt 5.1). Die Markierung der Blutspins erfolgt mit C-FOCI-Pulsen [Ord1996] (Dauer 10,24 ms,  $\beta = 1300$ ,  $\mu = 6$ , RF-Bandbreite = 2482 Hz).



**Abb. 5.10:** Bestimmung der zeitlichen Boluslänge aus der longitudinalen Relaxationskurve der globalen Inversion. Bei der TI-Zeit von ca. 1,0s endet der Bolus, dessen Perfusatspins magnetisch markiert, d.h. invertiert sind. Der Bolus besitzt in diesem Bereich eine  $T_1$ -Zeit von  $T_{1,b} = (1,82 \pm 0,05)s$  (rote Fit-Kurve). In die Ausleseschicht strömt ab  $TI > 1,0s$  unmarkiertes, vollständig relaxiertes Perfusat. Aus diesem Grund strebt das Signal nun mit einer höheren  $T_1$ -Zeit gegen die Gleichgewichtsmagnetisierung.

Drei Parameter aus Gleichung (4.11) werden vor dem Fitten der Boluskurve in separaten Messungen bestimmt: Die Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{0,b}$  des Perfusats wird in dem Phantom bei ausgeschalteter Schlauchpumpe direkt in dem Perfusat gemessen, wobei die gleichen Ausleseparameter wie bei der Bolusbestimmung verwendet werden. Des weiteren kann bei eingeschalteter Schlauchpumpe die longitudinale Relaxationszeit des markierten Bolus bestimmt werden (Abb. 5.10), die letztendlich die  $T_{1,b}$ -Zeit des Perfusats im Buxton-Modell wiedergibt. Diese scheinbare  $T_{1,b}$ -Zeit des Perfusats ist flussabhängig und muss somit bei jeder Messung neu bestimmt werden. Der Gleichgewichts-Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient  $\lambda$  (in diesem Fall der Gleichgewichts-Polymer-Perfusat-Verteilungskoeffizient) kann ebenfalls in einem separaten Experiment berechnet werden und beträgt für das in den Experimenten verwendete Polymer  $\lambda = (0,77 \pm 0,03)$  ml(Perfusat)/ml(Polymer).

In Abbildung (5.11) sind die vorgegebenen Perfusionswerte, die als Goldstandard dienen und als PhWF (Phantom water flow) gekennzeichnet sind, gegen die durch den Fit berechneten Perfusionswerte  $f$  (flow) aufgetragen.



**Abb. 5.11:** Ergebnisse der Perfusionsbestimmungen mittels nichtlinearer Kurvenanpassung. Insgesamt 12 Messergebnisse sind gegen den Goldstandard PhWF aufgetragen, der durch volumetrische Messung mit Hilfe eines Messzylinders direkt an dem Ablauf des Perfusionsphantoms bestimmt wurde.

Die rote Ausgleichsgerade durch die Messpunkte, durch Minimierung der Fehlerquadratsumme bestimmt, weist eine Steigung von  $m=0,94$  auf. Die gestrichelte Gerade gibt die Korrelation  $r=1$  wieder.

Der Mittelwert der relativen Abweichung der gemessenen Perfusion  $f$  zu dem Goldstandard PhWF liegt bei  $\Delta f_{rel} = 9,4\%$ . Der maximale relative Fehler, der bei den gesamten Experimenten auftritt, beträgt  $\Delta f_{rel,max} = 35\%$ . Es zeigt sich insgesamt eine Unterschätzung der vorgegebenen Perfusion PhWF um 6%. Die Korrelation zwischen  $f$  und PhWF beträgt  $r = 0,98$ , der Korrelationskoeffizient  $r$  wurde mittels linearer Produkt-Moment-Korrelationsanalyse (Bravais-Pearson) berechnet.

In Abbildung (5.11) ist zu erkennen, dass für  $\text{PhWF} < 0,3 \text{ ml/s/ml}$  (d.h. niedrige Pumpenumdrehungszahlen von  $\leq 50 \text{ U/min}$ ) der Goldstandard signifikant unterschätzt wird. Bei der nichtlinearen Kurvenanpassung der vorgegebenen Gleichungen (4.10) und (4.11) des

Buxton-Modells an die gemessenen Differenzwerte zeigte sich, dass der Fit-Algorithmus sehr sensibel auf Änderung der Ankunftszeit  $\Delta t$  reagiert. Aus diesem Grund wurden die Differenzwerte, die in dem Bereich der Ankunftszeit  $\Delta t$  liegen, mit einer höheren zeitlichen Auflösung von  $\Delta TI = 50$  ms aufgenommen.

### 5.5.2 Bestimmung der Perfusion mit einzelnen Subtraktionsmessungen (QUIPSS I- und QUIPSS II-Technik)

Neben der zeitlich aufwändigen Aufnahme des Bolusverlaufs und anschließender nichtlinearer Kurvenanpassung der Gleichungen (4.10) und (4.11) an den Signalverlauf bieten die sogenannten QUIPSS I- und QUIPSS II-Techniken (*quantitative imaging of perfusion using a single subtraction*, siehe Abschnitt 4.4.2) [Won1998] die Möglichkeit, mit einer Differenzsignalbestimmung zu einer festen  $TI$ -Zeit die absolute Perfusion zu bestimmen.

Hierzu werden die zur Quantifizierung benötigten Bolus-Parameter, die bei der oben beschriebenen Methode durch den Fit-Algorithmus bestimmt werden, bereits innerhalb der Arterial Spin-Labeling Sequenz festgelegt. Somit kann das nur bei einer festen  $TI$ -Einstellung aufgenommene perfusionsgewichtete Differenzsignal quantifiziert werden. Die zur Quantifizierung nach Gleichung (4.11) bzw. (4.12) benötigten Parameter  $T_{1,b}$  und  $M_{0,b}$  wurden analog zu der Bolusmethode in zusätzlichen Experimenten bestimmt. Die longitudinale Relaxationszeit  $T_{1,r}$  des Polymers konnte der nichtlinearen Kurvenanpassung, die für den gleichen vorgegebenen Fluss durchgeführt wurde, entnommen werden.

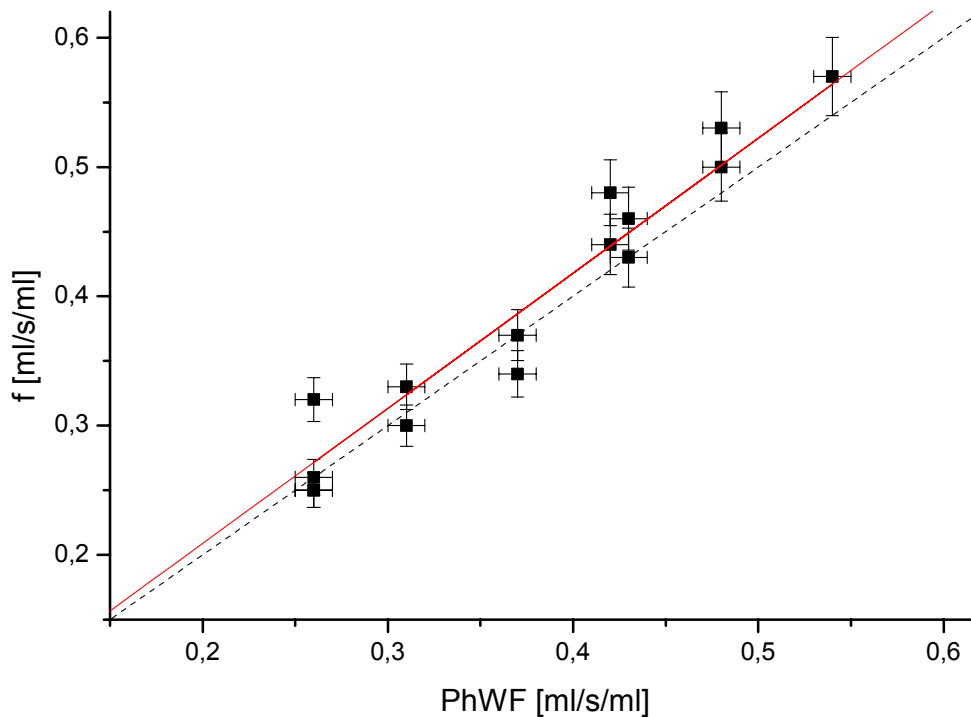
#### 5.5.2.1 QUIPSS I-Technik

Die QUIPSS I-Technik definiert die zur exakten Berechnung der Perfusion benötigte Ankunftszeit  $\Delta t$  selbst: Zu dem in der Sequenz festgelegten Zeitpunkt  $TI_3$  wird ein Teil des bereits in die Ausleseschicht eingeflossenen Bolus abgesättigt,  $TI_3$  ist somit die Ankunftszeit des restlichen in die Ausleseschicht nachströmenden Bolus (siehe Abschnitt 4.4.2.1).

Aus dem gemessenen Differenzsignal, das nur bei einer festen Inflow-time  $TI$  aufgenommen werden muss, kann nach Gleichung (4.11) die absolute Perfusion  $f$  bestimmt werden. Hierzu ist die Kenntnis der longitudinalen Relaxationszeiten des Perfusats bzw. des Polymers, der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{0,b}$  des Perfusats und des Verteilungskoeffizienten  $\lambda$  notwendig. Der Vorteil dieser Technik liegt - im Vergleich zu der Bolusmethode - in der

kürzeren Akquisitionszeit des bei einer  $TI$ -Einstellung aufgenommenen Differenzsignals und der weniger aufwändigen Quantifizierung.

Der statistische Fehler des Differenzsignals  $\Delta(\Delta M)$  wird in zusätzlichen Messungen bestimmt, hierfür wird bei gleichen Parametereinstellungen QUIPSS I-Messungen wiederholt und der relative Fehler von  $\Delta M$  berechnet: Er beträgt im Mittel 3%. Der Gesamtfehler bei der Berechnung der absoluten Perfusion  $f$  wird mit Hilfe des Fehlerfortpflanzungsgesetzes nach Gauß ermittelt.



**Abb. 5.12:** Ergebnisse der Perfusionsbestimmungen, bei der die perfusionsgewichteten Differenzbilder mit Hilfe der QUIPSS I-Technik akquiriert wurden. Wie in Abb. (5.11) sind die insgesamt 15 Messergebnisse gegen den Goldstandard PhWF aufgetragen. Die gestrichelte Gerade mit einer Steigung von  $m=1$  gibt die Punkte an, an denen die berechnete Perfusion  $f$  mit PhWF exakt übereinstimmen (Korrelation  $r=1$ ). Die rote Gerade stellt die Ausgleichsgerade durch die Messpunkte dar, die Steigung beträgt  $m=1,05$ .

Abbildung (5.12) zeigt die berechneten absoluten Perfusionswerte  $f$  gegen den Goldstandard PhWF aufgetragen. Die durchschnittliche relative Abweichung der gemessenen Perfusion  $f$  zu PhWF beträgt  $\Delta f_{rel} = 6,3\%$ . Der maximale relative Fehler, der bei einzelnen QUIPSS I-Experimenten auftritt, beträgt  $\Delta f_{rel,max} = 23\%$ . Es zeigt sich im Gegensatz zur Bolusmethode

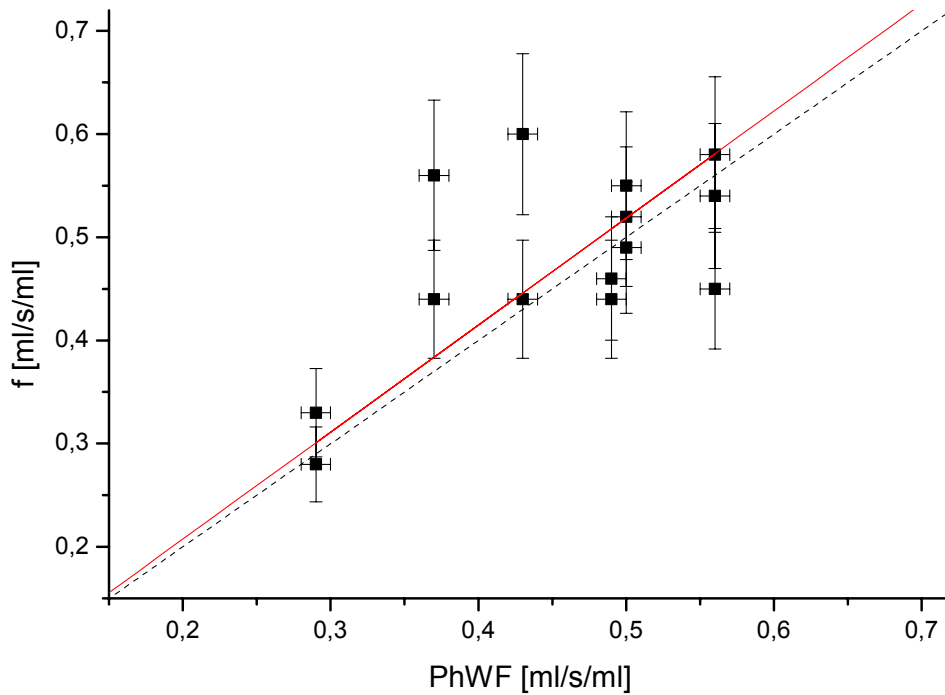


eine Überschätzung der gemessenen Perfusion  $f$  im Vergleich zum Goldstandard PhWF von 5%. Die Korrelation zwischen  $f$  und PhWF beträgt  $r = 0,97$ .

### 5.5.2.2 QUIPSS II-Technik

Die QUIPSS II-Technik sättigt ab dem Zeitpunkt  $TI_1$  den in die Ausleseschicht einfließenden Bolus mit Hilfe von  $90^\circ$ -HF-Pulse ab (siehe Abschnitt 4.4.2.2). Somit befindet sich nach der Inflow-time  $TI$  ein Bolus mit exakt definierter zeitlichen Länge  $TI_1$  in der Ausleseschicht, wenn das Signal zu dem Zeitpunkt  $TI > TI_1 + \Delta t$  aufgenommen wird. Die absolute Perfusion kann mit Hilfe von Gleichung (4.12) aus dem Buxton-Modell berechnet werden, da die Boluslänge  $\tau$ , die sonst nur sehr aufwändig exakt bestimmbar ist, durch den Sequenzparameter  $TI_1$  ersetzt werden kann. Wie bei den in diesem Kapitel bereits vorgestellten Quantifizierungsansätzen müssen bei Verwendung der QUIPSS II-Technik ebenfalls die longitudinalen Relaxationszeiten des Perfusats bzw. des Polymers, die Größe der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{0,b}$  des Perfusats und der Verteilungskoeffizient  $\lambda$  in separaten Messungen bestimmt werden. Des weiteren muss  $\Delta t$  bekannt sein, da dieser Parameter einen großen Einfluss auf den Wert des Korrekturfaktors  $q(t)$  - siehe hierzu Gleichung (4.14) - und somit auf die Höhe der absoluten Perfusion hat. Außerdem ist die Kenntnis der Ankunftszeit  $\Delta t$  wichtig, um die richtige  $TI$ -Zeit des Experiments abzuschätzen (siehe Gleichung 4.12).

Der Fehler des Differenzsignals  $\Delta(\Delta M)$  wird - wie bei den QUIPSS I-Experimenten - in zusätzlichen Messungen bestimmt. Hierfür werden bei gleichen Parametereinstellungen QUIPSS II-Messungen wiederholt und der relative Fehler von  $\Delta M$  berechnet. Er beträgt im Mittel 13% und ist damit etwa vier mal höher als der relative Fehler, der bei den QUIPSS I-Experimenten auftritt. Der Gesamtfehler der absoluten Perfusion  $f$  wird mit Hilfe des Fehlerfortpflanzungsgesetzes nach Gauß ermittelt.



**Abb. 5.13:** Ergebnisse der Perfusionsbestimmungen, bei der die perfusionsgewichteten Differenzbilder mit Hilfe der QUIPSS II-Technik akquiriert wurden. Die insgesamt 14 Messergebnisse sind gegen den Goldstandard PhWF des Phantoms aufgetragen. Die gestrichelte Gerade gibt die Korrelation  $r=1$  zwischen den PhWF-Werten und der berechnete Perfusion  $f$  wieder. Die rote Gerade mit einer Steigung von  $m=1,04$  stellt die Ausgleichsgerade durch die Messpunkte dar.

Die durchschnittliche relative Abweichung der gemessenen Perfusion  $f$  zu PhWF liegt bei 13,5% und nimmt somit den höchsten Wert von allen drei unterschiedlichen Methoden zur Perfusionsbestimmung an. Des weiteren sind die jeweiligen Fehler bei der Berechnung der Perfusion  $f$  in etwa dreimal so hoch im Vergleich zu den beiden anderen Quantifizierungsmethoden.

Abbildung (5.13) zeigt die berechnete absolute Perfusion  $f$  gegen den Goldstandard PhWF aufgetragen. Die durchschnittliche relative Abweichung der gemessenen Perfusion  $f$  von den PhWF-Werten beträgt  $\Delta f_{rel} = 13,5\%$ , dabei tritt ein maximaler relativer Fehler einer Einzelmessung von  $\Delta f_{rel,max} = 51\%$  auf. Wie bei Verwendung der QUIPSS I-Technik tritt eine Überschätzung der Perfusion PhWF auf, in diesem Fall in Höhe von 4%. Die Korrelation zwischen  $f$  und PhWF beträgt  $r = 0,63$ .

Um die Anfälligkeit des berechneten Perfusionswertes  $f$  bei Verwendung der QUIPSS II-Technik auf Variationen der Ankunftszeit  $\Delta t$  zu verdeutlichen, wurde die Perfusion  $f$  für unterschiedliche Werte der Ankunftszeit  $\Delta t$  nach Gleichung (4.12) berechnet. Hierzu wurden experimentell bestimmte Parameter benutzt, die bei den verschiedenen Ankunftszeiten unverändert blieben. Tabelle (5.3) enthält die Ergebnisse dieser Berechnungen: Eine

Erhöhung von  $\Delta t$  um 50 ms (dies entspricht der verwendeten zeitlichen Auflösung der Sequenzparameter) bewirkt bereits eine Reduzierung der berechneten Perfusion  $f$  um etwa 15%.

**Tab. 5.3:** Ergebnisse der mittels QUIPSS II-Technik berechneten Perfusionswerte  $f$  in Abhängigkeit der Ankunftszeit  $\Delta t$ . Die bei der Berechnung verwendeten Parameter wurden experimentell ermittelt. Der Goldstandard betrug in diesem Experiment  $\text{PhWF} = (0,43 \pm 0,02 \text{ ml/s/ml})$ .

Ankunftszeit $\Delta t$ [ms]	Perfusion $f$ [ml/s/ml]	absolute Abweichung von PhWF $\Delta f_{\text{abs}}$ [ml/s/ml]	relative Abweichung von PhWF $\Delta f_{\text{rel}}$
0,20	0,61	0,18	42%
0,25	0,52	0,09	21%
0,30	0,44	0,01	2%
0,35	0,37	0,06	14%
0,40	0,31	0,12	28%

## 5.6 In vivo Messungen

### 5.6.1 Arterial Spin-Labeling mit trueFISP-Auslese am Gehirn

Um die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Arterial Spin-Labeling Sequenz mit trueFISP-Auslese zu evaluieren, wurde diese Sequenz zur Perfusionsbestimmung am Gehirn eingesetzt. An Hand der so gewonnenen perfusionsgewichteten Differenzbilder lässt sich diese mit der bereits in der klinischen Routine etablierten Arterial Spin-Labeling Technik [Nit2002], die das Perfusionssignal mittels konventioneller EPI-Technik ausliest, vergleichen.

Die Messungen werden - mit Ausnahme der Ausleseparameter - mit gleichen Sequenzparametern durchgeführt, d.h. Dicke und Lage der Auslese- bzw. Inversionsschicht und die Anzahl der Mittelungen sind identisch. Des weiteren werden identische Inversionspulse und Inflow-Zeiten  $TI$  benutzt. In der Arterial Spin-Labeling Sequenz mit trueFISP-Auslese ist die bereits in Abschnitt 5.1.3 beschriebene Magnetisierungspräparation

implementiert, die vor der eigentlichen Signalauslese einen  $\alpha/2$ -HF-Puls und 12 weitere TR-Intervalle mit jeweils einem  $\alpha$ -HF-Puls ohne Signalauslese durchläuft.

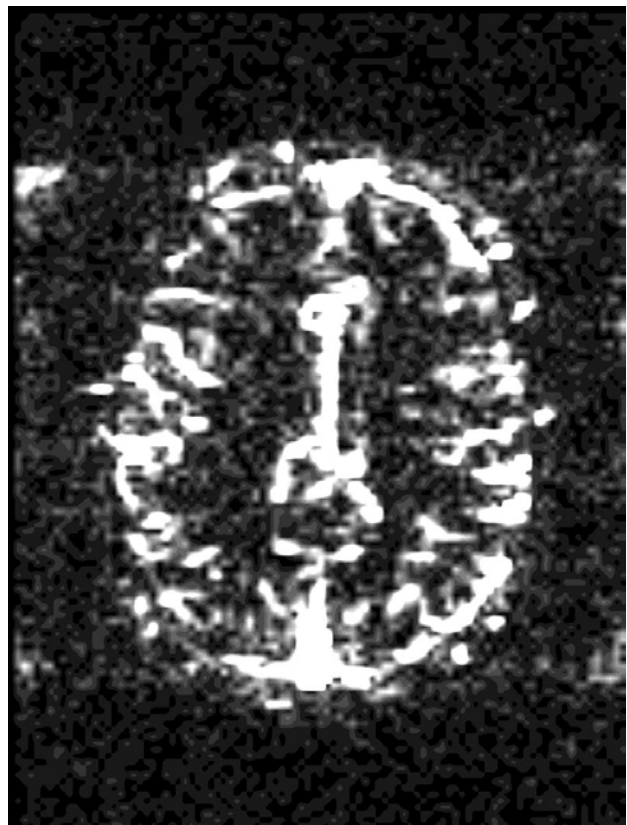
Beide Aufnahmen - mit unterschiedlichen Auslesen akquiriert - zeigen in Abbildung (5.14) eine identische Verteilung des perfusionsgewichteten Differenzsignals.

*Arterial Spin-Labeling Technik  
mit EPI-Auslesetechnik*



$$SNR = 45,5 \pm 10,0$$

*Arterial Spin-Labeling Technik  
mit trueFISP-Auslesetechnik*

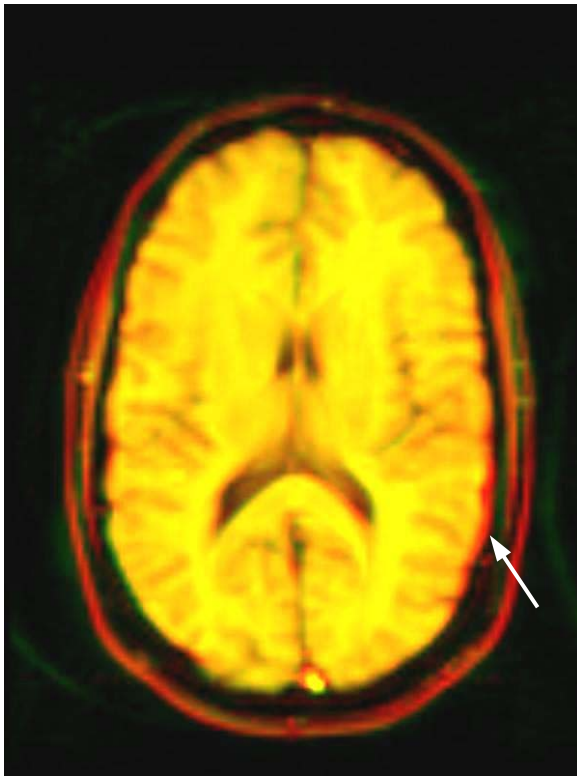


$$SNR = 29,8 \pm 12,7$$

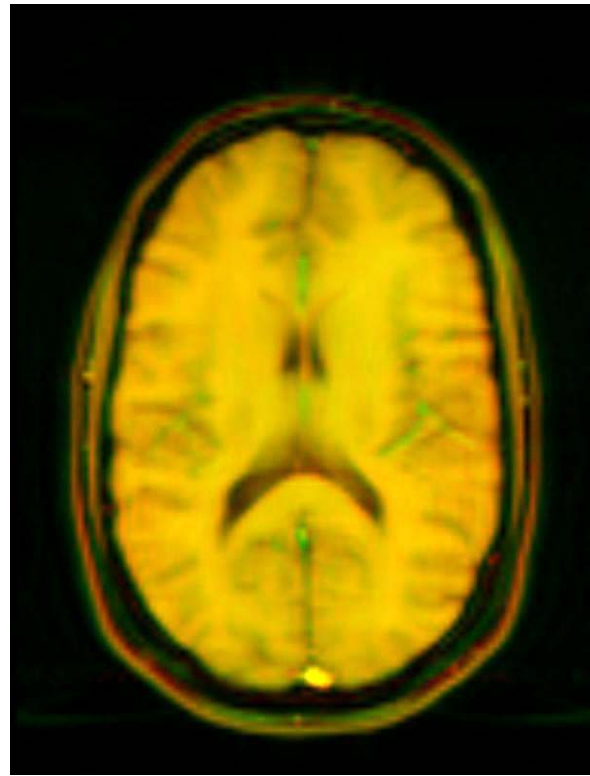
**Abb. 5.14:** Perfusionsgewichtete Differenzbilder, die mit einer EPI-Auslese (links) bzw. einer trueFISP-Auslese (rechts) akquiriert wurden. Das mittlere Signal-zu-Rausch Verhältnis wurde aus 10 ROIs bestimmt. Beide Aufnahmen wurden mit identischen Sequenzparametern (FAIR-Markierungstechnik, Inflow-time TI und Gesichtsfeld FOV) aufgenommen, die Anzahl der Mittelungen betrug jeweils 50 Aufnahmen. Zur besseren Darstellung wurden die Intensitäten angepasst.

Die mit einer EPI-Auslesetechnik aufgenommenen Differenzbilder zeigen im Mittel ein Signal-zu-Rausch Verhältnis von  $SNR = 45,5 \pm 10,0$ , die mit einer trueFISP-Technik ausgelesenen Differenzbilder ein um 35% reduziertes Signal-zu-Rausch Verhältnis von  $SNR = 29,8 \pm 12,7$ .

Zum Vergleich der jeweils auftretenden Verzeichnungen bei Verwendung von EPI- bzw. trueFISP-Auslesen sind in Abbildung (5.15a) und (5.15b) Aufnahmen, die mit diesen Techniken akquiriert wurden, mit einer Referenzmessung überlagert. Als Referenz wurde die Aufnahme einer Spin-Echo Sequenz gewählt, da diese keine Verzeichnung aufweist (siehe Abschnitt 2.5.6). In Abbildung (5.15a) erkennt man eine deutliche Verzeichnung der EPI-Aufnahme (Pfeil). Die trueFISP-Aufnahme zeigt hingegen in Abbildung (5.15b) keinen signifikanten Unterschied zur Referenzmessung.



**Abb. 5.15a:** Verzeichnung der EPI-Aufnahme. Überlagerung eines mit einer EPI-Auslese akquirierten Einzelbildes (grün) mit einer Referenzaufnahme (rot), die mit einer Spin-Echo-Sequenz aufgenommen wurde. Die übereinstimmenden Regionen werden in gelber Farbe wiedergegeben. Lateral (Pfeil) zeigt sich eine deutliche Verzeichnung der EPI-Aufnahme in Phasenkodierrichtung, die von rechts nach links verläuft.

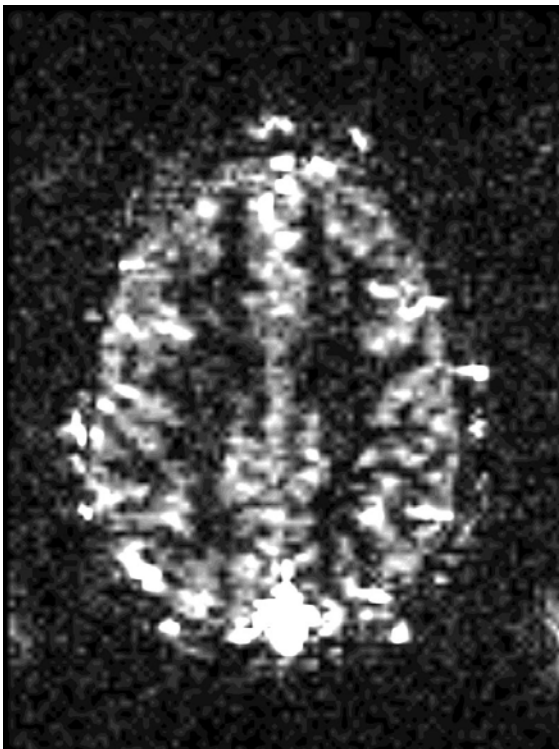


**Abb. 5.15b:** Verzeichnung der trueFISP-Aufnahme, hierfür wurde ein mit einer trueFISP-Auslese akquiriertes Einzelbild (grün) mit der Referenzaufnahme (rot) aus Abbildung 5.15a überlagert. Die übereinstimmenden Regionen werden wiederum in gelber Farbe wiedergegeben. Die trueFISP-Aufnahme zeigt im Vergleich zur Spin-Echo Aufnahme keine signifikante Verzeichnung.

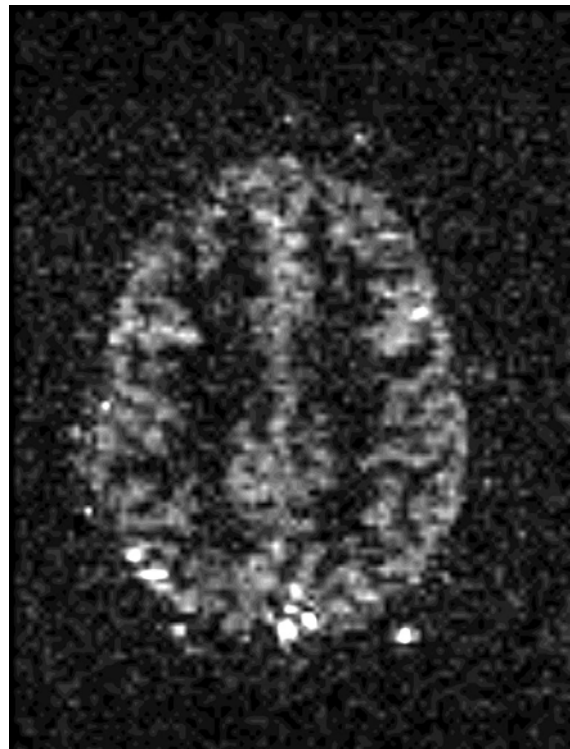
### 5.6.2 Unterdrückung von Flusssignal mit Diffusionsgradienten

Die in Abbildung (5.14) dargestellten perfusionsgewichteten Differenzbilder enthalten neben dem Signal der Gewebepfusion auch intraarterielles Signal. Dieses zusätzliche Signal verfälscht die Quantifizierung der Gewebepfusion. Um das Signal der sich schnell bewegenden Blutspins zu unterdrücken, wurden im Rahmen dieser Arbeit Diffusionsgradienten nach Stejskal-Tanner [Ste1965] (Abschnitt 4.5) in eine EPI-Auslesetechnik implementiert, siehe Abbildung (5.16) und (5.17).

*Arterial Spin-Labeling Technik  
ohne Flussunterdrückung*



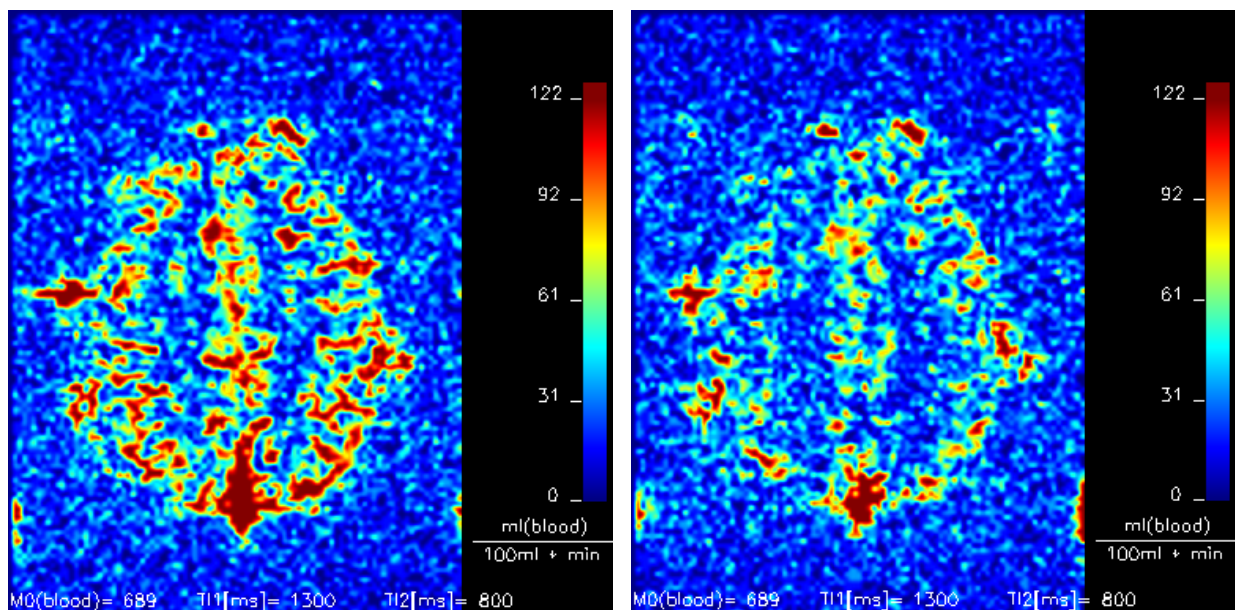
*Arterial Spin-Labeling Technik  
mit Flussunterdrückung  
( $b = 9 \text{ s/mm}^2$ )*



**Abb. 5.16:** Perfusionsgewichtete Differenzbilder des Gehirns. Die linke Aufnahme zeigt das Differenzsignal ohne Schalten der Diffusionsgradienten. Es beinhaltet somit das Signal der Gewebepfusion mit zusätzlichen intraarteriellen Signal. In der rechten Abbildung wurde durch das Schalten von Diffusionsgradienten mit der Stärke  $b = 9 \text{ s/mm}^2$  das intraarterielle Signal zum größten Teil unterdrückt.

QUIPSS II-Technik mit EPI-Auslese  
ohne Flussunterdrückung

QUIPSS II-Technik mit EPI-Auslese  
mit Flussunterdrückung  
( $b = 5 \text{ s/mm}^2$ )



$$\overline{CBF}_{GM} = (109,2 \pm 40,8) \text{ ml} / \text{min} / 100 \text{ ml}$$

$$\overline{CBF}_{GM} = (76,3 \pm 27,3) \text{ ml} / \text{min} / 100 \text{ ml}$$

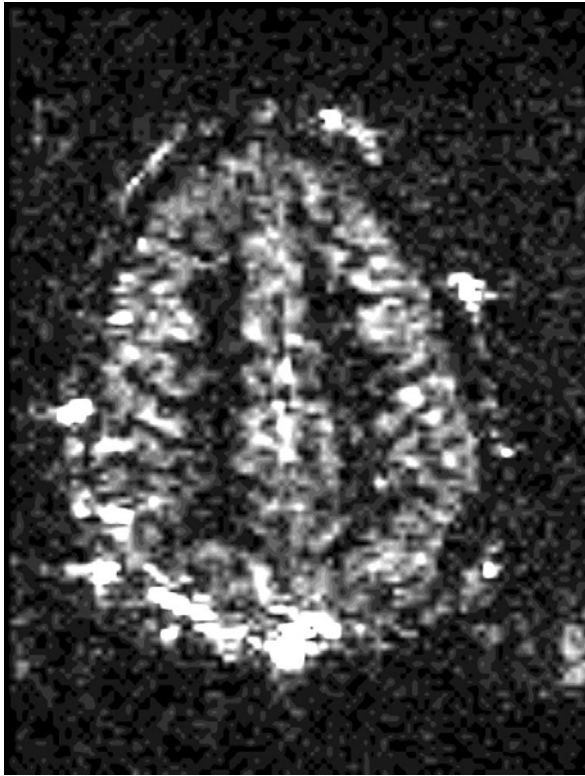
**Abb. 5.17:** Karten der absoluten Perfusion ohne (links) bzw. mit (rechts) Unterdrückung des intraarteriellen Flusssignals. Die durchschnittlichen Perfusionswerte wurden aus 10 ROIs, die in der Grauen Substanz liegen, ermittelt. In der Literatur wird ein durchschnittlicher Wert von  $CBF=60 \text{ ml/min/100ml}$  angegeben [Bux2002].

Das perfusionsgewichtete Signal in Abbildung (5.18) wurde jeweils mit einer EPI-Technik bei identischen Sequenzparametern akquiriert. In der linken Aufnahme erfolgte die Diffusionswichtung mit konventioneller Stejskal-Tanner-Technik. In der rechten Aufnahme wurde die modifizierte Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung verwendet. Beide Aufnahmen zeigen - bis auf den unteren, linken Bereich - eine identische Verteilung des perfusionsgewichteten Differenzsignals.

Das mittlere Signal-zu-Rausch Verhältnis aus 10 ROIs der mit konventioneller Stejskal-Tanner-Technik akquirierten Aufnahmen beträgt  $SNR = 13,7 \pm 2,3$ . Die mit modifizierter Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung akquirierten perfusionsgewichteten Differenzbilder zeigen hingegen im Mittel ein Signal-zu-Rausch Verhältnis von  $SNR = 8,8 \pm 2,0$ .

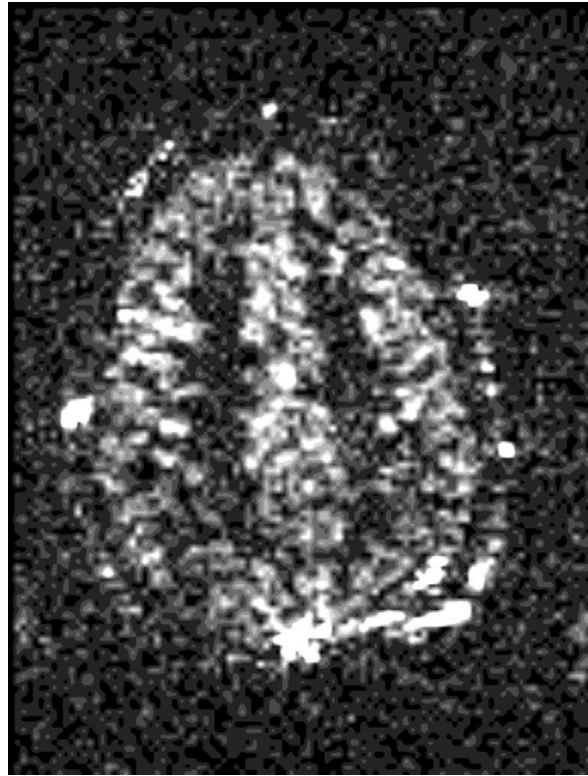


*EPI-Auslesetechnik mit  
konventioneller Diffusionswichtung  
( $b = 3 \text{ s/mm}^2$ )*



$SNR = 13,7 \pm 2,3$

*EPI-Auslesetechnik mit modifizierter  
Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung  
( $b = 3 \text{ s/mm}^2$ )*



$SNR = 8,8 \pm 2,0$

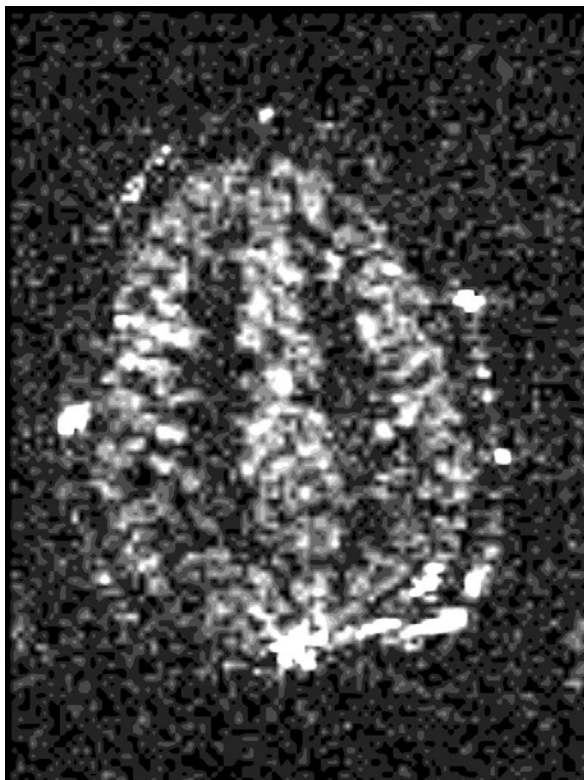
**Abb. 5.18:** In der linken Aufnahme, mit einer EPI-Auslestetechnik akquiriert, wurden nach dem 90°-HF-Anregungspuls Diffusionsgradienten geschaltet. In der rechten Aufnahme hingegen, ebenfalls mit einer EPI-Technik aufgenommen, wurde die oben beschriebene modifizierte Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung verwendet. In dem unteren, linken Bereich der Aufnahmen ist ein signifikanter Unterschied in dem perfusionsgewichteten Differenzsignal sichtbar.

Das Signal-zu-Rausch Verhältnis der rechten Aufnahme ist - im Vergleich zur linken - um 64% reduziert. Zur besseren Darstellung sind beide Aufnahmen in der Intensität angepasst.

In Abbildung (5.19) sind die Ergebnisse der Messungen mit modifizierter Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung dargestellt: Die mit einer trueFISP-Technik aufgenommenen perfusionsgewichteten Differenzbilder zeigen in 10 ROIs ein mittleres Signal-zu-Rausch Verhältnis von  $SNR = 5,0 \pm 1,7$ , wohingegen die mit EPI-Technik aufgenommenen Differenzbilder einen SNR-Wert von  $SNR = 8,8 \pm 2,0$  aufweisen. Auf Grund des schlechten Signal-zu-Rausch Verhältnis der mit trueFISP-Technik akquirierten Bilder ist ein Vergleich der Perfusionssignal-Verteilung nicht möglich.

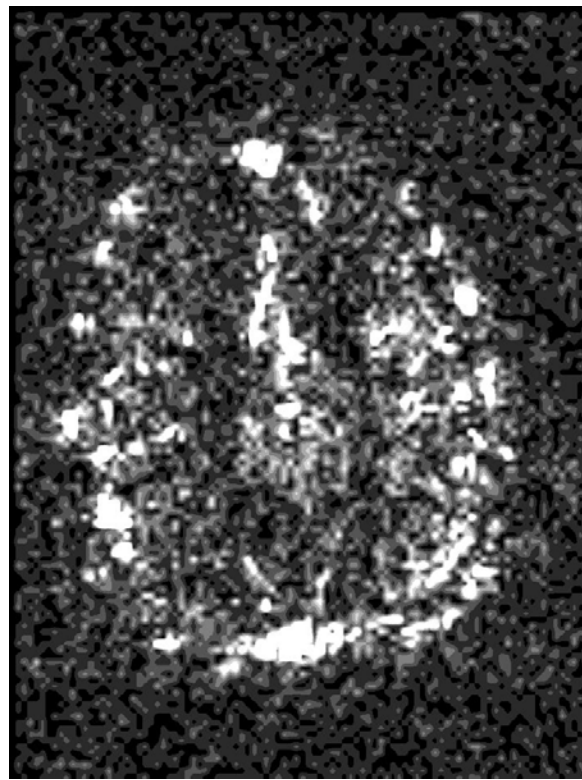


*EPI-Auslesetechnik mit modifizierter  
Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung  
( $b = 3 \text{ s/mm}^2$ )*



$SNR = 8,8 \pm 2,0$

*trueFISP-Auslesetechnik mit modifizierter  
Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung  
( $b = 3 \text{ s/mm}^2$ )*



$SNR = 5,0 \pm 1,7$

**Abb. 5.19:** Beide Aufnahmen wurden mit der modifizierten Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung akquiriert, wobei das Signal der linken Aufnahme mit einer EPI-Technik, das der rechten mit einer trueFISP-Technik akquiriert wurde. Die rechte Aufnahme zeigt ein um 57% reduziertes Signal-zu-Rausch Verhältnis im Vergleich zur linken Aufnahme. Beide Aufnahmen sind zur besseren Darstellung in der Intensität angepasst.



## 6. Diskussion

Die in dieser Arbeit verwendete Arterial Spin-Labeling Technik erlaubt eine nicht-invasive Bestimmung der Perfusion mittels Magnetresonanztomographie. Bei dieser kontrastmittelfreien Untersuchungsmethode wird das in die Ausleseschicht einfließende arterielle Blut magnetisch markiert und an Hand einer Kontrollaufnahme das Signal des stationären Gewebes subtrahiert. Die auf diese Weise gewonnenen Differenzbilder enthalten nur das perfusionsgewichtete Signal. Durch ein geeignetes theoretisches Modell [Bux1998] lässt sich aus diesem Signal die absolute Perfusion berechnen.

Die Evaluierung dieser Quantifizierungsmethode ist Gegenstand der aktuellen Forschung: So zeigt die Arterial Spin-Labeling Technik in einer klinischen Studie im Vergleich mit der etablierten dynamischen  $T_2^*$ -gewichteten Magnetresonanztomographie [Rem1994] eine Unterschätzung der Perfusion bei niedrigen Perfusionsraten im Gehirn [War2003].

Im Rahmen dieser Arbeit ist ein MR-kompatibles Perfusionsphantom entwickelt worden, bei dem sich die vorgegebene künstliche Perfusion mit hoher Genauigkeit berechnen lässt und als Goldstandard dient. An Hand dessen konnten drei unterschiedliche Methoden zur Perfusionsbestimmung validiert werden, die die Arterial Spin-Labeling Technik verwenden. Das einzige bisher in der Literatur beschriebene Perfusionsphantom für Arterial Spin-Labeling Techniken lässt nur eine relative Bestimmung der Perfusion zu [Cha2002].

Auf Grund der verwendeten Materialien im Perfusionsphantom ist die Auslese des Perfusionssignals mit einer artefaktanfälligen Echo-Planar-Imaging Technik nicht möglich. Somit ist im Rahmen dieser Arbeit eine trueFISP-Auslese in die Arterial Spin-Labeling Technik implementiert und am Perfusionsphantom eingesetzt worden. Die Evaluierung der modifizierten Sequenz fand an Probanden statt, dabei wurde sie am Gehirn mit der dort etablierten EPI-Auslese verglichen.

### 6.1 Messtechniken

Für die Signalauslese im Perfusionsphantom sind besondere Einschränkungen zu beachten: Es herrschen hohe Suszeptibilitätsgradienten zwischen dem mit Perfusat gefüllten Phantom und der umgebenden Luft. Des weiteren weist das perfundierte RGS-Polymer eine geringe  $T_2^*$ -

Relaxationszeit von  $T_2^* = 26 \text{ ms} \pm 1 \text{ ms}$  (bei einem Fluss von  $F = 7,3 \text{ ml/s}$ ) auf, die  $T_2^*$ -Relaxationszeit von Weißer Substanz liegt dagegen in dem Bereich von  $T_2^* = 40 \text{ ms} - 55 \text{ ms}$  [War2003]. Da auf Grund dieser Eigenschaften die Standardauslese in der Arterial Spin-Labeling Technik, die EPI-Auslese, am Phantom nicht einsetzbar ist, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine trueFISP-Auslese implementiert. Diese ist schneller als Spin-Echo Techniken, die ebenfalls am Phantom einsetzbar wären, aber auf Grund der langen Akquisitionszeit eine schlechte Auflösung in Phasenkodierrichtung aufweisen (siehe Abschnitt 2.5.6). Die trueFISP-Sequenz, eine Gradienten-Echo Technik mit Kleinwinkelanregung, zeigt kaum Suszeptibilitätsartefakte und lässt eine Signalauslese mit geringer Echozeit bei hohem Signal-zu-Rausch Verhältnis zu. Auf Grund der geringen Geschwindigkeiten der Perfusatspins in der Polymerschicht ( $v = 0,8 \text{ cm/s}$ ) können Dephasierungs-Effekte der bewegten Spins und das Einfließen unmarkierter Perfusatspins in die Ausleseschicht während der 221 ms dauernden trueFISP-Auslese vernachlässigt werden.

Arterial Spin-Labeling mit trueFISP-Auslese ist - im Vergleich zu den etablierten Auslesetechniken - mit einem deutlich geringeren perfusionsgewichteten Differenzsignal verbunden. Der Grund hierfür liegt in dem Verhalten der transversalen Magnetisierung während der trueFISP-Auslese: Die Magnetisierung nähert sich nach jedem TR-Intervall einem Gleichgewichtszustand, dessen Betrag unabhängig von der anfänglichen perfusionsgewichteten Magnetisierung ist (siehe Gleichung 4.1). Somit wird bereits bei der Magnetisierungspräparation, die Fluktuationen des Signals in den ersten TR-Intervallen der trueFISP-Auslese verhindern soll, das perfusionsgewichtete Differenzsignal reduziert.

Die trueFISP-Technik benötigt im Vergleich zur EPI-Technik die etwa dreifache Zeit (221 ms vs. 73 ms) zur Auslese der benötigten k-Raum Zeilen. Da das perfusionsgewichtete Differenzsignal auf Grund der longitudinalen Relaxation von arteriellen Blut bzw. Gewebe abnimmt, ist eine Auslese mehrerer Schichten bei Verwendung der trueFISP-Technik mit einem geringen Signal in den zuletzt ausgelesenen Schichten verbunden. Mit Hilfe von parallelen Bildgebungstechniken könnte die Akquisitionszeit der trueFISP-Technik reduziert werden. Die bei Verwendung dieser Techniken auftretende Reduktion des Signal-zu-Rausch Verhältnisses kann gegebenenfalls durch ein erhöhtes perfusionsgewichtetes Differenzsignal kompensiert werden.

## 6.2 Perfusionsphantom

### Aufbau und RGS-Polymer

Die wichtigste Vorgabe bei der Realisierung des Perfusionsphantoms ist dessen MR-Kompatibilität. Aus diesem Grund sind das Phantomgehäuse sowie die Zu- und Ablaufschläuche für das Perfusat aus metallfreien Materialien gefertigt. An die den Perfusatkreislauf antreibende Schlauchpumpe und das Perfusatresevoir werden keine besonderen sicherheitstechnischen Anforderungen gestellt, da sie sich außerhalb der HF-Kabine befinden. Als Perfusionsschicht dient ein sogenanntes RGS-Polymer (Polymere Räumlich Globularer Struktur), das das Kapillarbett simuliert.

Die gleichmäßig poröse Struktur des MR-kompatiblen Polymers erlaubt eine hohe Durchlässigkeit für das Perfusat bei geringem Druckverlust. Die auftretende Reduktion des Perfusatsignals in der Polymerschicht beläuft sich auf nur etwa 30%.

Die Dicke des RGS-Polymers von 8 mm ist so gewählt, dass die Durchgangszeit des Bolus durch das Polymer eine Sekunde beträgt. Dies entspricht der Aufenthaltsdauer des Blutes im Kapillarbett unter physiologischen Bedingungen [Gru1993]. Das RGS-Polymer besitzt eine Porengröße von  $10\ \mu\text{m} \pm 1\ \mu\text{m}$ . Dieser Wert gleicht näherungsweise dem durchschnittlichen Kapillardurchmesser im menschlichen Körper von etwa  $5\ \mu\text{m}$  [Gru1993]. Der Versuch, ein RGS-Polymer mit einer durchschnittlichen Porengröße von  $1\ \mu\text{m}$  in das Perfusionsphantom zu implementieren, konnte nicht realisiert werden, da die in dieser Konfiguration akquirierten perfusionsgewichteten Differenzbilder ein zu geringes Signal aufweisen.

Der vorgegebene Fluss kann durch Variation der Pumpenumdrehungszahl in einem Bereich von  $F = 5,9\ \text{ml/s}$  bis  $15,4\ \text{ml/s}$  eingestellt werden. Bei höheren Flüssen kommt es auf Grund des herrschenden Wasserdrucks zu Undichtigkeiten an der Kontaktstelle zwischen dem Rand des RGS-Polymers und der Phantomhülle. Niedrigere Flusswerte lassen sich nicht realisieren, da sonst das perfusionsgewichtete Differenzsignal zu gering ist. Die Flusswerte werden durch eine volumetrische Messung mittels eines Präzisionsmesszylinders am Ablaufschlauch des Perfusatkreislaufes ermittelt. Die durch lineare Regressionsanalyse berechneten Flusswerte weisen einen relativen Fehler von  $\Delta F_{rel} < 3\%$  auf.

## Bestimmung des Perfusions-Goldstandards

Die Motivation für die Realisierung des Perfusionsphantoms ist die Validierung der Arterial Spin-Labeling Technik und des Buxton-Modells [Bux1998]. Mit Hilfe des exakt bestimmbaren Flusses im Perfusionsphantom lässt sich ein Perfusionswert PhWF (Phantom Water Flow) berechnen, der als Goldstandard bei den Experimenten dient.

Die Perfusion ist definiert als der Zufluss arteriellen Blutes in das Kapillarbett mit einem bestimmten Volumen bzw. einer bestimmten Masse [Bux2002]. Der durchschnittliche Perfusionswert für das menschliche Gehirn beträgt  $f = 0,01$  ml/s/ml [Bux1998], die stärker perfundierte Lunge weist eine mittlere Perfusion von  $f = 0,07$  ml/s/ml bis  $0,1$  ml/s/ml [Wan2003a] auf.

Da in der radiologischen Bildgebung das Signal eines Voxels, d.h. eines Volumenelementes, bestimmt wird, bietet es sich an, PhWF als den Fluss pro Volumenelement zu berechnen. Ein Experiment, in dem bei gleichen Flusswerten die Perfusion mit bzw. ohne Watte, die in Flussrichtung vor dem Polymer eingebracht ist, bestimmt wurde, zeigte, dass das Volumen der Watte - zusätzlich zum Polymervolumen - zur Berechnung von PhWF herangezogen werden muss. Die Watte vergrößert nicht nur die Ankunftszeit  $\Delta t$ , sondern verändert auch den Bolusverlauf und das maximale Differenzsignal  $\Delta M_{\max}(TI)$  des Bolus.

Die auf diese Weise berechneten Perfusionswerte des Goldstandards, die sich aus den realisierbaren Flüssen ergeben, liegen in einem Bereich von PhWF =  $0,21$  ml/s/ml bis  $0,56$  ml/s/ml. Es ergibt sich dabei ein relativer Fehler von weniger als 5%.

Neben der eigentlichen Perfusion wird in diesem Phantom auch die Änderung der longitudinalen Perfusat-Relaxationszeit beim Übergang von dem zuführenden Gefäß in die Kapillarschicht simuliert. Dies entspricht den in vivo Bedingungen und wird dementsprechend im Buxton-Modell berücksichtigt.

Mit dem in dieser Arbeit entwickelten Phantom wird erstmalig eine Möglichkeit geschaffen, die Arterial Spin-Labeling Technik an einem präzisen Goldstandard in einem Bereich von PhWF =  $0,21$  ml/s/ml bis  $0,56$  ml/s/ml zu validieren. Der durch das Perfusionsphantom realisierte Goldstandard liegt, im Vergleich zu physiologischen Werten, in einem um circa eine Größenordnung höheren Bereich. Eine geplante Weiterentwicklung des Perfusionsphantoms mit größerem Volumen - bzw. einer Perfusionsschicht mit größerem Durchmesser - soll die Goldstandardwerte in Zukunft weiter reduzieren und in die Größenordnung physiologischer Werte bringen.

### 6.3 Validierung von Arterial Spin-Labeling Techniken

An Hand des Goldstandards sind insgesamt drei verschiedene Methoden zur Perfusionsquantifizierung mittels Arterial Spin-Labeling evaluiert worden. Bei allen drei Quantifizierungstechniken mussten die flussabhängigen  $T_{1,b}$ - bzw.  $T_{1,t}$ -Zeiten und die Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{0,b}$  des vollentmineralisierten Wassers, das als Perfusat dient, in separaten Messungen bestimmt werden. Messungen der  $T_{1,b}$ -Zeit, mit der die longitudinale Magnetisierung des fließenden Bolus zerfällt, ergaben Werte von  $T_{1,b} = 1,8$  s bis 2,1 s, mit einem relativen Fehler von  $\Delta T_{1,b \text{ rel}} < 6\%$ . Die  $T_{1,t}$ -Zeit des perfundierten Polymers lag in dem Bereich von  $T_{1,t} = 0,3$  s bis 0,7 s, mit einem relativen Fehler von  $\Delta T_{1,t \text{ rel}} < 10\%$ . Die Werte für  $T_{1,t}$  wurden für jeden Flusswert im Rahmen der Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung bestimmt.

Die Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{0,b}$  kann - im Gegensatz zu in vivo Messungen - direkt im Perfusat bestimmt werden. Hierzu wurde bei ausgeschalteter Schlauchpumpe das Signal des ruhenden Perfusats mit gleichen Sequenzparametern, wie bei der Akquisition des Perfusionssignals verwendet, aufgenommen. Der hierbei auftretende relative Fehler belief sich auf  $\Delta M_{0,b \text{ rel}} < 5\%$ .

#### Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung

Bei der sogenannten Bolusmethode wird die Perfusion durch Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung an den Verlauf des Bolus-Differenzsignals, das für unterschiedliche  $TI$ -Zeiten aufgenommen wird, bestimmt.

Der Mittelwert der relativen Abweichung der mittels Bolusmethode bestimmten Perfusion  $f$  zu dem Goldstandard liegt bei  $\Delta f_{\text{rel}} = 9,4\%$ , der dabei maximal auftretende relative Fehler beträgt  $\Delta f_{\text{rel, max}} = 35\%$ . Bei ähnlich guter Korrelation von  $r = 0,98$  ist die relative Abweichung im Vergleich zur QUIPSS I-Technik um 50% höher, wobei die QUIPSS I-Technik eine deutlich geringere Akquisitionszeit benötigt und weniger Messpunkte aufnimmt.

Es zeigt sich insgesamt eine systematische Unterschätzung der vorgegebenen Perfusion PhWF um  $\Delta r = 6\%$ , d.h. eine lineare Ausgleichsgerade durch die Messpunkte weicht um diesen Wert von einer Geraden mit der Korrelation  $r = 1$  ab. Diese systematische Abweichung resultiert aus einer Unterschätzung der Ankunftszeit  $\Delta t$ , die durch ein

inhomogenes axiales Bolusprofil verursacht wird. Insbesondere bei niedrigen Werten von  $\text{PhWF} \leq 0,4 \text{ ml/s/ml}$  ist dieser Effekt zu beobachten.

Die Datenaufnahme der Bolusmethode ist im Vergleich zu den beiden QUIPSS-Techniken die zeitaufwändigste ( $\geq 30 \text{ min}$ ) und aus diesem Grund für klinische Anwendungen ungeeignet. Zudem ist die Auswertung der Messdaten langwierig und in den meisten Fällen ist die Parameterbestimmung mittels nichtlinearer Kurvenanpassung instabil.

Die schnellere ITS-FAIR-Technik [Gün2001], die ebenfalls den kompletten Bolus aufnimmt, wurde bereits in klinischen Studien verwendet [Web2004]. Diese Technik verwendet zur Signalauslese die EPI-Technik und konnte aus diesem Grund nicht am Perfusionsphantom eingesetzt werden.

Die Bolusmethode ist jedoch die einzige der evaluierten Techniken, die eine Bestimmung der Ankunftszeit  $\Delta t$  zulässt. Die Kenntnis dieses Parameters ist für die folgenden QUIPSS-Techniken notwendig, um die exakten Ausleseparameter zu definieren. In der klinischen Routine wird dieser Wert, im Gegensatz zur Perfusion, in seltenen Fällen für diagnostische Aussagen verwendet.

### QUIPSS I-Technik

Erfolgt die Bestimmung der Perfusion mittels QUIPSS I-Technik, wird das Differenzsignal bei einem festen  $TI$ -Wert akquiriert. Somit erniedrigt sich im Vergleich zur Bolusmethode die gesamte Akquisitionszeit auf wenige Minuten. Die QUIPSS I-Technik definiert den zur exakten Berechnung der Perfusion benötigten Parameter der Ankunftszeit selbst: Zu dem in der Sequenz festgelegten Zeitpunkt  $TI_3$  ( $TI_3 > \Delta t$ ) wird ein Teil des bereits in die Ausleseschicht eingeflossenen Bolus abgesättigt.  $TI_3$  ist somit die Ankunftszeit des restlichen, in die Ausleseschicht nachströmenden Bolus.

Die durchschnittliche relative Abweichung der mit der QUIPSS I-Technik gemessenen Perfusion  $f$  zu  $\text{PhWF}$  beträgt  $\Delta f_{\text{rel}} = 6,3\%$ . Die Korrelation beträgt  $r = 0,97$ . Neben dieser sehr guten Korrelation zeigt diese Technik den niedrigsten Wert für  $\Delta f_{\text{rel}}$  von allen drei validierten Quantifizierungsmethoden. Der maximale relative Fehler, der bei einzelnen QUIPSS I-Experimenten auftritt, beträgt  $\Delta f_{\text{rel,max}} = 23\%$ . Die geringe relative Abweichung resultiert aus der der QUIPSS I-Technik inhärenten exakten Bestimmung der Ankunftszeit  $\Delta t$ , die einen erheblichen Einfluss auf eine exakte Quantifizierung der Perfusion in Verbindung mit dem Buxton-Modell hat.



Es zeigt sich insgesamt eine systematische Überschätzung des Goldstandards PhWF von  $\Delta r = 5\%$ . Diese geringe Überschätzung kann aus einem systematischen Fehler bei der Bestimmung der Parameter  $T_{1,b}$ ,  $T_{1,t}$  und  $M_{0,b}$ , die zur Quantifizierung benötigt werden, resultieren. Auch kann ein systematischer Fehler des Buxton-Modells nicht ausgeschlossen werden.

Neben einer schnellen Datenaufnahme hat diese Technik außerdem den Vorteil einer einfachen und stabilen Datenauswertung. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen zeigen, dass diese Technik auf Grund der sehr guten Ergebnisse für  $\Delta f_{rel}$  und  $r$  für Phantommessungen die Technik der Wahl darstellt.

Da diese Technik in der Literatur nur als für Ein-Schicht-Aufnahmen geeignet beschrieben wurde [Won1998], kam sie bisher in keiner klinischen Studie zur Anwendung. An dem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Perfusionsphantom können - auf Grund der niedrigen  $T_{1,t}$ -Zeit der Perfusionsschicht - nur in einer Schicht Perfusionmessungen durchgeführt werden. Durch eine Weiterentwicklung des Phantoms, in dem mehrere Perfusionsschichten hintereinander liegen, mit jeweils eigenem, unabhängigem Perfusat-Zulauf, ist in Zukunft ein Perfusionsphantom realisierbar, das eine Überprüfung ermöglicht, ob sich die exakte QUIPSS I-Technik prinzipiell für Mehrschicht-Messungen eignet.

## QUIPSS II-Technik

Die QUIPSS II-Technik akquiriert das Perfusionssignal, analog zur QUIPSS I-Technik, bei einer festen  $TI$ -Zeit. Aus diesem Grund nimmt die gesamte Akquisitionszeit bei einer Perfusionsschicht ebenfalls nur wenige Minuten in Anspruch. Die QUIPSS II-Technik sättigt ab dem Zeitpunkt  $TI_1$ , der durch die Sequenz exakt festgelegt ist, den in die Ausleseschicht einfließenden Bolus mit Hilfe von  $90^\circ$ -HF-Pulsen ab. Es befindet sich somit bei der Akquisition des Perfusionssignals ein Bolus mit exakt definierter zeitlicher Länge  $TI_1$  in der Ausleseschicht.

Bei den Phantommessungen tritt eine durchschnittliche relative Abweichung der gemessenen Perfusion von den PhWF-Werten von  $\Delta f_{rel} = 13,5\%$  auf. Der maximale relative Fehler einer Einzelmessung liegt bei  $\Delta f_{rel,max} = 51\%$ . Die Ergebnisse der QUIPSS II-Technik zeigen somit die höchste relative Abweichung und den höchsten maximalen relativen Fehler aller Experimente. Dies ist auf die Anfälligkeit der berechneten Perfusionswerte auf Variationen der Verzögerungszeit  $\Delta t$  zurückzuführen, die an Hand von Ergebnissen der Bolusmethode abgeschätzt werden müssen. Bei der Berechnung der Perfusion nach Buxton et al. bewirkt

bereits eine Erhöhung von  $\Delta t = 0,25$  s auf  $\Delta t = 0,3$  s (die Differenz entspricht der zeitlichen Auflösung bei der Bolusaufnahme) eine Unterschätzung der Perfusion  $f$  um etwa 15%. Dies verdeutlicht, dass zur absoluten Quantifizierung der Perfusion mit der QUIPSS II-Technik in Verbindung mit dem Buxton-Modell eine exakte Bestimmung der Verzögerungszeit  $\Delta t$  notwendig ist. Des weiteren zeigt sich eine Fehlerquelle dieser Quantifizierungstechnik bei in vivo Experimenten im Gehirn: Die  $\Delta t$ -Werte der Grauen Substanz ( $\Delta t = 620$  ms  $\pm$  51 ms) und der Weißen Substanz ( $\Delta t = 340$  ms  $\pm$  69 ms, beide Werte aus [Gün1999]) unterscheiden sich erheblich. Bei der Quantifizierung der absoluten Perfusion ergibt sich bei Verwendung sonst gleicher Parameter ein Unterschied in der Perfusion von ca. 10%. Somit muss für eine exakte Quantifizierung zwischen dem Perfusionssignal beider Hirnsubstanzen unterschieden werden.

Analog zu den QUIPSS I-Experimenten ist bei den Phantommessungen eine Überschätzung des Goldstandards PhWF zu beobachten, in diesem Fall beträgt sie  $\Delta r = 4\%$ . Auf Grund der hohen relativen Abweichung  $\Delta f_{rel}$  und der geringen Korrelation von  $r = 0,63$  ist diese Technik für eine präzise Perfusionsmessung am Phantom ungeeignet.

Neben der schnellen Datenaufnahme und einfachen Auswertung bietet die QUIPSS II-Technik die Möglichkeit, das Perfusionssignal mehrerer Schichten bei einer Messung aufzunehmen. Aus diesen Gründen ist diese Technik die bevorzugte Methode in klinischen Perfusionsstudien mit Arterial Spin-Labeling [Wan2003, War2003, Web2004], da hiermit die Perfusion der gesamten Raumforderung in einer Messung bestimmt werden kann.

## 6.4 In vivo Messungen

### Arterial Spin-Labeling mit trueFISP-Auslese am Gehirn

Zur Evaluierung der im Rahmen dieser Arbeit auf dem Magnetresonanztomographen implementierten Arterial Spin-Labeling Sequenz mit trueFISP-Auslese wurde diese mit einer konventionellen Arterial Spin-Labeling Sequenz mit EPI-Auslese, die als Referenz diente, am Gehirn verglichen. Dabei wurden identische Sequenzparameter (FAIR-Markierungstechnik, Inflow-time  $TI$ , Gesichtsfeld und Matrixgröße) verwendet.

Beide Aufnahmen zeigen eine identische Verteilung des perfusionsgewichteten Differenzsignals. Somit ist Arterial Spin-Labeling mit trueFISP-Auslese am Gehirn einsetzbar. Die mit trueFISP-Technik ausgelesenen Differenzbilder zeigen gegenüber den

Referenzaufnahmen im Mittel ein um 35% niedrigeres Signal-zu-Rausch Verhältnis. Die trueFISP-Auslese zeigt jedoch - im Gegensatz zu der EPI-Auslese - keine signifikanten Unterschiede zu einer verzeichnungsfreien Spin-Echo Messung. Gerade für die Bestrahlungsplanung ist dies, trotz des geringeren Signal-zu-Rausch Verhältnisses, von großer Bedeutung, da Lokalisationsgenauigkeiten des zu bestrahlenden Zielvolumens im Millimeterbereich erwünscht sind [Sch1998a].

### **Unterdrückung des Flusssignals mit Diffusionsgradienten**

Die perfusionsgewichteten Differenzbilder enthalten neben dem Signal der Gewebepfusion auch ein intraarterielles Signal, das die Quantifizierung der Gewebepfusion verfälscht. Mit Hilfe von Diffusionsgradienten kann dieses zusätzliche Signal unterdrückt werden. Auf Grund der in der trueFISP-Auslese benutzten Kleinwinkelanstörungen muss eine modifizierte Stejskal-Tanner-Technik [Tho1998], die theoretisch mit jeder Auslesetechnik kombinierbar ist, in die Arterial Spin-Labeling Sequenz implementiert werden. Bei einer Flussphantommessung wurde die Kombination der modifizierten Stejskal-Tanner-Technik mit trueFISP-Auslese zur Flussunterdrückung erfolgreich eingesetzt.

Eine Vergleichsmessung unter Verwendung konventioneller Diffusionsgradienten und der modifizierten Stejskal-Tanner-Technik mit einer Arterial Spin-Labeling Sequenz mit EPI-Auslese ergibt in einem Teilbereich voneinander abweichende Perfusionsbilder des Gehirns. Des weiteren reduziert die Flussunterdrückung mittels Stejskal-Tanner-Technik das Signal-zu-Rausch Verhältnis um 36%.

Mögliche Gründe für diese Effekte sind Wirbelströme, die durch die Rampen der Diffusionsgradienten induziert werden und Magnetfeldinhomogenitäten verursachen. Auf Grund dieser Inhomogenitäten wird die Rephasierung der Magnetisierung durch 180°-HF-Pulse verhindert und es können Signalreduzierungen bzw. -auslöschungen in den perfusionsgewichteten Differenzbildern auftreten. Eine Weiterentwicklung der modifizierten Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung nach Pell et al. [Pel2003] könnte diese Artefakte reduzieren.

Die mit einer trueFISP-Auslese in Verbindung mit der Stejskal-Tanner-Technik aufgenommenen perfusionsgewichteten Differenzbilder des Gehirns zeigen ein mittleres Signal-zu-Rausch Verhältnis von  $SNR = 5,0 \pm 1,7$ . Die Differenzbilder, die mit gleicher Diffusionstechnik, allerdings mit einer EPI-Signalauslese akquiriert wurden, zeigen dagegen ein um 75% höheres Signal-zu-Rausch Verhältnis. Auf Grund des schlechten Signal-zu-

Rausch Verhältnis der mit der trueFISP-Technik akquirierten Bilder ist ein Vergleich der Perfusionssignal-Verteilung zwischen beiden Auslesearten nicht möglich.

Bei der in dieser Arbeit verwendeten Feldstärke des Grundmagnetfeldes von 1,5 Tesla ist die Arterial Spin-Labeling Sequenz mit trueFISP-Auslese ohne Flussunterdrückung die Methode der Wahl. Es konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Stejskal-Tanner-Technik mit einer trueFISP-Auslese kombinierbar ist, allerdings ist der Einsatz dieser Technik auf höhere Feldstärken beschränkt. Pell et al. konnten diese Technik zur Unterdrückung intraarterieller Blutspins in Verbindung mit einer turboFLASH-Auslese bei einem Grundmagnetfeld von 7 Tesla erfolgreich implementieren [Pel2003].

### 6.5 Fazit

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmalig ein Perfusionsphantom entwickelt und erprobt, an dem die exakte Definition eines Goldstandards möglich ist. An Hand dieses Goldstandards konnten drei Techniken zur Perfusionsbestimmung erfolgreich evaluiert werden. Es zeigt sich dabei, dass die QUIPSS I-Technik, die bisher in keiner klinischen Studie Verwendung fand, die höchste Genauigkeit aufweist. Das Perfusionsphantom besitzt Eigenschaften, die auch in vivo vorhanden sind, wie zum Beispiel den Parameter  $\Delta t$ , die Änderung der longitudinalen Perfusat-Relaxationszeit beim Übergang von dem zuführenden Gefäß in die Kapillarschicht und die Aufenthaltsdauer des Perfusats in der Perfusionsschicht. Aus diesem Grund wird die QUIPSS I-Technik auch in vivo die höchste Genauigkeit bei Perfusionsbestimmungen liefern. Des weiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit gezeigt, dass die trueFISP-Auslesetechnik in eine Arterial Spin-Labeling Sequenz implementierbar ist. Allerdings zeigen, wie bereits theoretisch vorausgesagt, die Sequenzen mit trueFISP-Auslese, im Vergleich zu Sequenzen mit einer etablierten Auslesetechnik, ein geringeres perfusionsgewichtetes Differenzsignal. Im Gegensatz zur EPI-Auslese treten bei Verwendung dieser Auslesetechnik am Gehirn keine Verzeichnungen auf, was diese Technik für die Bestrahlungsplanung empfiehlt.

Da in Zukunft immer höhere Feldstärken an klinischen MR-Scannern realisiert werden, wird die etablierte Auslesetechnik am Gehirn, die EPI-Technik, auf Grund der stärkeren Suszeptibilitätsgradienten zu stärkeren Verzeichnungen neigen. Aus diesem Grund stellt die trueFISP-Auslese in Zukunft eine Alternative zu den heute etablierten Techniken dar. Insbesondere da das schlechtere Signal-zu-Rausch Verhältnis durch das bei höheren Feldstärken auftretende höhere perfusionsgewichtete Differenzsignal kompensiert wird.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

Die Gewebepfusion stellt in der radiologischen Diagnostik einen wichtigen funktionellen Parameter dar, der Aussagen über die Versorgung des Gewebes zulässt. Daher ist die Bestimmung der Perfusion innerhalb eines Tumors für den klinischen Onkologen zur Differentialdiagnostik von Hirntumoren und zur Verlaufskontrolle nach Therapie von großem Interesse, insbesondere zur Beurteilung von Nekrosen oder Rezidiven nach Chemo- oder Strahlenbehandlung. Des weiteren gehört in der Schlaganfallmedizin die Bestimmung der Perfusion und des Blutvolumens neben Diffusionsbildgebung und Angiographie mittlerweile zur Standarddiagnostik in großen Zentren. Die derzeit mit der Magnetresonanztomographie durchgeführten Perfusionsmessungen basieren hauptsächlich auf der kontrastmittelverstärkten  $T_2^*$ -Dynamik.

Die in dieser Arbeit verwendete Arterial Spin-Labeling Technik bietet eine Methode zur nicht-invasiven Bestimmung der Perfusion mittels Magnetresonanztomographie. Bei dieser kontrastmittelfreien Untersuchungsmethode wird das in die Ausleseschicht einfließende Blut magnetisch markiert und anhand einer Kontrollaufnahme das Signal des stationären Gewebes subtrahiert. Die auf diese Weise gewonnenen Differenzbilder enthalten nur das perfusionsgewichtete Signal. Mit Hilfe des Allgemeinen Kinetischen Modells von Buxton et al. lässt sich aus diesem Signal die absolute Perfusion berechnen. Die Evaluierung dieser Quantifizierungsmethode ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmalig ein MR-kompatibles Perfusionsphantom entwickelt, in dem die künstliche Perfusion mit hoher Genauigkeit absolut quantifiziert werden kann. An Hand dieses Goldstandards wurden in dieser Arbeit drei unterschiedliche Methoden zur Perfusionsbestimmung, die die Arterial Spin-Labeling Technik verwenden, erfolgreich validiert.

Es zeigte sich, dass die QUIPSS I-Methode die Technik mit der geringsten Abweichung vom Goldstandard ist. Sie weist eine durchschnittliche relative Abweichung von 6,3% auf und überschätzt die Perfusion um 5%, wobei die Messwerte eine sehr hohe Korrelation ( $r = 0,97$ ) mit dem Goldstandard aufweisen. Die Bolusmethode, die eine deutlich längere Akquisitionszeit benötigt, ist ungenauer. Die QUIPSS II-Technik bietet die Möglichkeit, die

Perfusion in mehreren Schichten gleichzeitig zu bestimmen. Aus diesem Grund findet sie die größte Verwendung in klinischen Studien, sie zeigt aber bei Phantommessungen die mit Abstand höchste relative Abweichung vom Goldstandard (siehe Tabelle 7.1).

**Tab. 7.1:** Ergebnisse der Experimente am Perfusionsphantom mit verschiedenen Methoden, die auf der Arterial Spin-Labeling Technik basieren.

	<i>Bolusmethode</i>	<i>QUIPSS I-Methode</i>	<i>QUIPSS II-Methode</i>
<i>Anzahl der Experimente</i>	12	15	14
<i>Abweichung vom Goldstandard</i>	- 6%	+ 5%	+ 4%
<i>durchschnittliche rel. Abweichung</i>	9,4%	6,3%	13,5%
<i>maximale relative Abweichung</i>	35%	23%	51%
<i>Korrelationskoeffizient</i>	$r = 0,98$	$r = 0,97$	$r = 0,63$
<i>Dauer der Datenakquisition</i>	> 30 min	≤ 5 min	≤ 5 min

Auf Grund der verwendeten Materialien im Perfusionsphantom ist die Auslese des Perfusionssignals mit der artefaktanfälligen Echo-Planar-Imaging Technik nicht möglich. Somit wurde im Rahmen dieser Arbeit eine trueFISP-Auslese in die Arterial Spin-Labeling Technik implementiert und am Perfusionsphantom mit Erfolg eingesetzt. Diese modifizierte Sequenz wurde in vivo im Gehirn getestet, in dem sie mit einer Arterial Spin-Labeling Sequenz, die eine etablierte Auslesetechnik verwendet, verglichen wurde.

Arterial Spin-Labeling mit trueFISP-Auslese ist in vivo realisierbar, der Vergleich mit der etablierten Auslesetechnik am Gehirn, der Echo-Planar-Technik, liefert eine identische Verteilung des perfusionsgewichteten Differenzsignals. Die Differenzbilder weisen im Vergleich zu der etablierten Auslesetechnik ein signifikant niedrigeres Signal-zu-Rausch Verhältnis auf. Allerdings zeigen die mit trueFISP-Technik akquirierten Bilder - im Gegensatz zu der Echo-Planar-Technik - keine Verzeichnungen.

Eine modifizierte Stejskal-Tanner Diffusionswichtung zur Flussunterdrückung großer Gefäße konnte in eine Arterial Spin-Labeling Sequenz mit trueFISP-Auslese implementiert werden. Die Realisierbarkeit der Kombination beider Techniken wurde an einem Flussphantom bestätigt, ein Vergleich mit einer etablierten Technik zur Flussunterdrückung in vivo konnte auf Grund des dabei auftretenden niedrigen Signal-zu-Rausch Verhältnisses nicht durchgeführt werden.

Bei niedrigen Feldstärken ist die trueFISP-Auslese ohne Flussunterdrückung die Technik der Wahl, insbesondere wenn die Perfusion ohne Verzeichnung bestimmt werden soll, wie es bei der Bestrahlungsplanung der Fall ist.

In zukünftigen Experimenten soll an dem in dieser Arbeit entwickelten Perfusionsphantom die Technik der kontrastmittelunterstützten dynamischen  $T_1$ -gewichteten Magnetresonanztomographie zur Perfusionsbestimmung eingesetzt werden. Somit kann diese Technik erstmalig direkt mit einem künstlichen Goldstandard verglichen werden. Erste Vorarbeiten hierzu zeigen zufriedenstellende Resultate. Des weiteren soll das Phantom dahingehend weiterentwickelt werden, dass auch Techniken, die die Perfusion in mehreren Schichten messen, evaluiert werden können. Somit könnte die exakte QUIPSS I-Technik für Mehrschicht-Experimente weiterentwickelt und schließlich im Rahmen einer Studie in vivo angewendet werden.

Mit der Realisierung immer höherer Feldstärken an klinischen MR-Scannern wird die etablierte Auslesetechnik am Gehirn, die EPI-Technik, auf Grund der größeren Suszeptibilitätsgradienten zu noch stärkeren Verzeichnungen neigen. Die trueFISP-Auslese wird deshalb immer mehr diese etablierte Technik ersetzen können, insbesondere weil das schlechtere Signal-zu-Rausch Verhältnis durch das stärkere perfusionsgewichtete Differenzsignal, das bei Verwendung von höheren Feldstärken auftritt, kompensiert wird.

Arterial Spin-Labeling ist eine präzise Technik zur nicht-invasiven und kontrastmittelfreien Perfusionsbestimmung. In Verbindung mit der trueFISP-Auslese ist es mit dieser Technik möglich, eine hohe Genauigkeit bei der Festlegung des Zielvolumens für die Strahlentherapie zu erreichen. Gerade neue Ansätze zur Bestrahlung von Tumorgewebe, wie zum Beispiel die Schwerionenbestrahlung, die die Bestrahlungstiefe als auch das bestrahlte Gewebevolumen sehr exakt abgrenzen, werden somit in Zukunft von der hohen Präzision dieser Technik profitieren.





## Anhang A

### Sequenzparameter:

Sequenzparameter der zur Bolusaufnahme verwendeten Arterial Spin-Labeling Sequenz:

Field of View	= 122x122 mm <sup>2</sup>	Echozeit TE	= 2,11 ms
Matrix-Größe	= 128x128 pixel <sup>2</sup>	Repetitionszeit TR*	= 10 s
Ausleseschichtdicke	= 5 mm	Anzahl der Mittelungen	= 4
Dicke der selektiven Inversionsschicht	= 12 mm	Flipwinkel der trueFISP-Auslese	= 70°
Phase partial fourier	= 6/8	Bandbreite	= 890 Hz/pixel

Parameter der Arterial Spin-Labeling Sequenzen für das Gehirn:

EPI-Auslese		trueFISP-Auslese	
Echo-Zeit TE	= 30,3 ms (b=0s/mm <sup>2</sup> )	Echo-Zeit TE	= 1,53 ms
Flipwinkel	= 90°	Flipwinkel	= 70°
Bandbreite	= 1260 Hz/pixel	Bandbreite	= 890 Hz/pixel
Auslesedauer	= 73 ms	Auslesedauer	= 221 ms
Phase partial fourier	= 6/8	Phase partial fourier	= 6/8

*für beide Auslesetechniken:*

Repetitionszeit TR*	= 6000 ms
Mittelungen	= 50
Inflow-Time TI	= 1300 ms
Schichten	= 1
Ausleseschichtdicke	= 8 mm
Matrix-Größe	= 128 x 128 pixel <sup>2</sup>
Field of View	= 250 x 250 mm <sup>2</sup>
FOV phase	= 75%
sel. Inversion	= 16 mm

(\*: das TR bezieht sich auf die gesamte Arterial Spin-Labeling Sequenz)



## Literaturverzeichnis

[Abr1961]

Abragam A.

*Principles of nuclear magnetism*

Oxford University Press, London, New York, 1961

[Ban2002]

Bankamp A.

*Entwicklung von hochauflösenden T2-Messverfahren zur Bestimmung von dreidimensionalen Dosisverteilungen mit Hilfe der MR-Gel-Dosimetrie und deren Anwendung in der Strahlentherapie*

Inaugural-Dissertation, Naturwissenschaftlich - Mathematischen Gesamtfakultät der

Ruprecht - Karls - Universität Heidelberg, 2002

[Bar2001]

Barbier E.L., Lamalle L., Decorps M.

*Methodology of brain perfusion imaging*

JMRI 13:496–520, 2001

[Bel1998]

Belle V., Kahler E., Walle, C., Rommel E., Voll S., Hiller K.H., Bauer W.R., Haase A.

*In Vivo Quantitative Mapping of Cardiac Perfusion in Rats Using a Noninvasive MR Spin-Labeling Method*

Journal of Magnetic Resonance Imaging 8:1240-1245, 1998

[Bih1995]

Le Bihan D. (Editor)

*Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging*

Raven Press, New York, 1995

[Blo1946]

Bloch F.

*Nuclear Induction*

Phys. Rev. 70:460-474, 1946

[Bux1998]

Buxton R.B., Frank L.R., Wong E.C., Siewert B., Warach S., Edelman R.R.

*A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labelling*

Magn Reson Med. 40:383-396, 1998

[Bux2002]

Buxton R.B.

*Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging*

Cambridge University Press, 2002

[Cha2002]

Chai J.W., Chen J.H., Kao Y.H., Liao J.R., Chen C.C., Lee S.K., Chu W.C.

*Spoiled gradient-echo as an arterial spin tagging technique for quick evaluation of local perfusion*

J Magn Reson Imaging 16(1), 51-9, 2002

[Che1997]

Chen Q., Siewert B., Bly B.M., Warach S., Edelman R.R.

*STAR-HASTE: perfusion imaging without magnetic susceptibility artifact*

Magn Reson Med. 38(3):404-8, 1997

[Det1991]

Detre J.A., Leigh J.S., Williams D.S., Koretsky A.P.

*Perfusion Imaging*

Magn Reson Med. 23(1):37-45, 1992

[Ede1994]

Edelman R.R., Siewert B., Darby D.G., Thangaraj V., Nobre A.C., Mesulam M.M., Warach S.

*Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency*

Radiology 192:513-520, 1994

[Gru1993]

Schauf C.L., Moffet D.F., Moffet S.B.

*Medizinische Physiologie*

de Gruyter, Berlin; New York, 1993

[Gün1999]

Günther M.

*Nichtinvasive quantitative Perfusionmessung mittels Magnetresonanz-Tomographie: Arterial-Spin-Labeling*

Inaugural-Dissertation, Naturwissenschaftlich - Mathematische Gesamtfakultät der

Ruprecht - Karls - Universität Heidelberg, 1999

[Gün2001]

Günther M., Bock M., Schad L.R.

*Arterial spin labeling in combination with a look-locker sampling strategy: inflow turbo-sampling EPI-FAIR (ITS-FAIR)*

Magn Reson Med. 46:974-984, 2001

[Haa1986]

Haase A., Frahm J., Matthaei D., Hänicke W., Merboldt K.D.

*FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses*

Journal of Magnetic Resonance 67:258-266, 1986

- [Haa1999]  
 Haacke E.M.  
*Magnetic Resonance Imaging*  
 Wiley-Liss, New York, 1999
- [Hah1950]  
 Hahn E.L.  
*Spin Echoes*  
 Physical Review 80:580-594, 1950
- [Jäh1997]  
 Jähne B.  
*Digitale Bildverarbeitung*  
 Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1997
- [Kim1995]  
 Kim S.G.  
*Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping*  
 Magn Reson Med. 34:293-301, 1995
- [Lau1973]  
 Lauterbur P.C.  
*Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance*  
 Nature 242:190-191, 1973
- [Luh1999]  
 Luh W.M., Wong E.C., Bandettini P.A., Hyde J.S.  
*QuipssII with thin-slice T1 periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling*  
 Magn Reson Med. 41:1246-1254, 1999
- [Man1977]  
 Mansfield P.  
*Multi-Planar Image formation using NMR Spin Echoes*  
 Journal of Physical Chemistry. 10:L55-L58, 1977
- [Mar2001]  
 Martirosian P., Schick F., Klose U.  
*True-FISP sequences applied for data recording in FAIR perfusion imaging*  
 Proc 9th Annual Meeting ISMRM. p 1560, 2001
- [Mar2004]  
 Martirosian P., Klose U., Mader I., Schick F.  
*FAIR true-FISP perfusion imaging of the kidneys*  
 Magn Reson Med. 51(2):353-61, 2004

[McL1997]

McLaughlin A.C., Ye F.Q., Pekar J.J., Santha A.K.S., Frank J.A.

*Effect of Magnetization Transfer on the Measurement of Cerebral Blood Flow Using Steady-State Arterial Spin Tagging Approaches: A theoretical Investigation*

Magn Reson Med. 37:501-510, 1997

[Mor1995]

Morneburg H. (Hrsg.)

*Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*

Publicis MCD Verlag, Erlangen, 1995

[Nit2002]

Nitz W.R.

*Fast and ultrafast non-echo-planar MR imaging techniques*

Eur. Radiol. 12:2866-2882, 2002

[Opp1986]

Oppelt A., Graumann R., Barfuss H., Fischer H., Hartl W., Schajor W.

*FISP - a new fast MRI sequence*

Electromedica. 54:15-18, 1986

[Ord1996]

Ordridge R.J., Wylezinska M., Hugg J.W., Butterworth E., Franconi F.

*Frequency offset corrected inversion (FOCI) pulses for use in localized spectroscopy*

Magn Reson Med. 36:562-566, 1996

[Pel2003]

Pell G.S., Lewis D.P., Branch C.A.

*Pulsed arterial spin labeling using TurboFLASH with suppression of intravascular signal*

Magn Reson Med. 49:341-50, 2003

[Rau1987]

Rauber A., Leonhardt H. (Hrsg.)

*Anatomie des Menschen: Bd.III Nervensystem, Sinnesorgane*

Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1987

[Rei1997]

Reiser M., Semmler W. (Hrsg.)

*Magnetresonanztomographie*

Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1997

[Rem1994]

Rempp K., Brix G., Wenz F., Becker C.R., Gückel F., Lorenz, W.J.

*Quantification of Regional Cerebral Blood Flow and Volume with Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced MR Imaging*

Radiology, Vol. 193: 637-641, 1994

[Ris2004]

Risse F.

*Quantifizierung von kontrastmittelunterstützten Perfusionmessungen im Körperstamm mit der Magnetresonanztomographie*

Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Ruprecht - Karls - Universität Heidelberg, 2004

[Sch1998]

Schmitt F., Stehling M.K., Turner R.

*Echo-planar imaging: theory, technique, and application*

Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1998

[Sch1998a]

Schlegel U., Westphal M. (Hrsg.)

*Neuroonkologie*

Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998

[Sch2002]

Scheffler K., Thiel T., Thesen S.

*Assessment of Perfusion with Arterial Spin Labeling and trueFISP*

Proc 10th Annual Meeting ISMRM. p 628 , 2002

[Sch2003]

Scheffler K., Lehnhardt S.

*Principles and applications of balanced SSFP techniques*

Eur Radiol. 13:2409-2418, 2003

[Sli1990]

Slichter C.P.

*Principles of magnetic resonance*

Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1990

[Sob1988]

Sobotta J., Staubensand J. (Hrsg.)

*Atlas der Anatomie des Menschen, Band 1*

Urban und Schwarzenberg, München, 1988

[Ste1965]

Stejskal E.O., Tanner J.E.

*Spin diffusion measurement: Spin echoes in the presence of a time-dependent fieldgradient*

Journal of Chemical Physics 42(1):288-292, 1965

[Tho1998]

Thomas D.L., Pell G.S., Lythgoe M.F., Gadian D.G., Ordidge R.J.

*A quantitative method for fast diffusion imaging using magnetization-prepared TurboFLASH*

Magn Reson Med. 39(6):950-60, 1998

[Utt2004]

Umwelttechnologietransfer GmbH, Berlin  
www.utt-gmbh.de

[Wan2003]

Wang J., Licht D.J., Jahng G.H., Liu C.S., Rubin J.T., Haselgrove J., Zimmerman R.A., Detre J.A.  
*Pediatric perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling*  
J Magn Reson Imaging 18(4):404-13, 2003

[Wan2003a]

Wang T., Schultz G., Hebestreit H., Hebestreit A., Hahn D., Jakob P.M.  
*Quantitative perfusion mapping of the human lung using 1H spin labeling*  
J Magn Reson Imaging 18(2):260-5, 2003

[War2003]

Warmuth C., Gunther M., Zimmer C.  
*Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging*  
Radiology 228(2):523-32, 2003

[Web2004]

Weber M.A., Thilmann C., Lichy M.P., Gunther M., Delorme S., Zuna I., Bongers A., Schad L.R., Debus J., Kauczor H.U., Essig M., Schlemmer H.P.  
*Assessment of irradiated brain metastases by means of arterial spin-labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MRI: initial results*  
Invest Radiol. 39(5):277-87. 2004

[Wil2004]

Wilkening W.  
Institut für Hochfrequenztechnik, Ruhr-Universität Bochum  
www.hf.ruhr-uni-bochum.de/research/ca-us

[Won1997]

Wong E.C., Buxton R.B., Frank L.R.  
*Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling*  
NMR in Biomed. 10:237-249, 1997

[Won1998]

Wong E.C., Buxton R.B., Frank L.R.  
*Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II)*  
Magn Reson Med. 39:702-708, 1998







## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Christoph Cremer vom Kirchhoff-Institut für Physik der Universität Heidelberg für das Interesse an meiner Arbeit und der Vertretung der Arbeit gegenüber der Fakultät.

Gleichmaßen danke ich Herrn Prof. Dr. Lothar R. Schad für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit am Deutschen Krebsforschungszentrum, für die sehr gute Betreuung und für die vielen Anregungen und Diskussionen. Dabei möchte ich die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre, die in der Arbeitsgruppe herrscht, hervorheben.

Des weiteren danke ich insbesondere Frank Risse für die mehrmalige Durchsicht dieser Arbeit und die fachlichen Diskussionen zum Thema Perfusion. Mein Dank gilt ebenfalls André Bongers für die kompetente Hilfestellung bei Fragen zur Sequenzprogrammierung und den Anregungen zum Thema Arterial Spin-Labeling. Peter Siegler danke ich für die Korrektur dieser Arbeit, für seine Unterstützung bei Fragen zur MR-Tomographie und für die unterhaltsame und angenehme Atmosphäre im Büro. Außerdem möchte ich Michael Bock erwähnen, der mit fachlichen Anregungen ebenfalls zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Mein Dank gilt auch der Werkstatt des DKFZ für die Unterstützung bei der Konstruktion des Perfusionsphantoms.

Schließlich möchte ich allen „aktuellen“ und „ehemaligen“ Mitarbeitern der MR-Arbeitsgruppen für die freundschaftliche Atmosphäre und die gute Zusammenarbeit danken. Hierbei möchte ich insbesondere Sonja Nielles-Vallespin, Falko Lohberger, Jurek Massner, Felix Staehle, Prof. Peter Bachert, Leif Schröder, Stephan Kirsch, Klaus Baudendistel, Melanie Heilmann, Christian Schmitz, Karaneh Razavi, Heiko Schröder, Hendrik Zimmermann, Sven Müller und schließlich Michael Amann erwähnen.





